

MONOGRAPHIE

Pr FORXIGA®

comprimés de dapagliflozine

(sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté)

5 mg et 10 mg

Code ATC : A10BK01

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de préparation :
29 juin 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 234304

FORXIGA® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	37
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	37
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	37
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	38
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	38
ESSAIS CLINIQUES	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	69
TOXICOLOGIE	70
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	72

Pr FORXIGA®

comprimés de dapagliflozine

(sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 5 mg et à 10 mg	Lactose <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Diabète de type 2

En monothérapie : FORXIGA (dapagliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 à qui la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

En association : FORXIGA est indiqué chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 en vue d'améliorer l'équilibre glycémique en association avec :

- la metformine,
- une sulfonylurée,
- la metformine et une sulfonylurée,
- la sitagliptine (seule ou avec la metformine), ou
- l'insuline (seule ou avec la metformine)

lorsque la metformine seule ou le traitement actuel susmentionné, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (voir ESSAIS CLINIQUES).

Traitement d'association d'appoint pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une maladie cardiovasculaire établie :

FORXIGA est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et au traitement de référence en vue de réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. FORXIGA devrait être utilisé avec prudence dans cette population, étant donné qu'une proportion plus élevée de patients âgés de 65 ans ou plus traités par FORXIGA ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : FORXIGA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de FORXIGA n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

FORXIGA est indiqué chez les adultes comme traitement d'appoint au traitement de référence de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFER) en vue de diminuer le risque de décès d'origine CV, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque (voir ESSAIS CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

FORXIGA (dapagliflozine) est contre-indiqué chez les patients :

- Ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Présentant un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA (dapagliflozine) et par d'autres

inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques et ceux-ci présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.

- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par FORXIGA.
- FORXIGA ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- FORXIGA n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

Appareil cardiovasculaire

Emploi chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique : En raison de son mode d'action, la dapagliflozine cause une diurèse osmotique qui peut être associée à des baisses de la tension artérielle, lesquelles peuvent être plus marquées chez les patients ayant une glycémie élevée.

La dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute tensionnelle causée par la dapagliflozine pourrait comporter un risque, tels que les patients âgés, les patients dont la tension artérielle systolique est basse ou présentant une insuffisance rénale modérée, ou ceux qui présentent des affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée. Chez les patients qui présentent une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration de FORXIGA peut être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Système endocrinien et métabolisme

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA et d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée, inférieure à 13,9 mmol/L

(250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.

FORXIGA n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Il faut donc confirmer le diagnostic de diabète de type 2 avant l'instauration d'un traitement par FORXIGA en vue d'améliorer l'équilibre glycémique.

Il faut envisager un diagnostic d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles. **Si on soupçonne une acidocétose diabétique, peu importe la glycémie du patient, il faut arrêter le traitement par FORXIGA et évaluer immédiatement la présence de cette affection.**

Il faut envisager l'interruption du traitement par FORXIGA chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave.

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise de FORXIGA comprennent un régime alimentaire très hypoglycémique (l'association peut augmenter la production de corps cétoniques), une déshydratation, une consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. Ces patients doivent être étroitement surveillés. La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant : L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline tels que les sulfonylurées provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec FORXIGA (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hausse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Des hausses du C-LDL liées à la dose ont été observées au cours du traitement par FORXIGA (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le taux de C-LDL doit être surveillé.

Appareil génito-urinaire

Mycoses génitales : Il faut aviser les patients, surtout ceux ayant des antécédents de telles infections, que FORXIGA augmente le risque de mycoses génitales (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infections des voies urinaires (y compris un urosepsis et une pyélonéphrite) : Le traitement par FORXIGA augmente le risque d'infection des voies urinaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas d'infections graves des voies urinaires nécessitant une hospitalisation, y compris un urosepsis et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant FORXIGA. Il faut évaluer l'apparition de

signes et de symptômes d'infection urinaire chez les patients et instaurer sans tarder un traitement, le cas échéant.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare mais grave et potentiellement mortelle nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des femmes et des hommes atteints de diabète recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris FORXIGA. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

Les patients traités par FORXIGA qui présentent une douleur ou une sensibilité au toucher, un érythème ou une enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre ou malaise, doivent faire l'objet d'une évaluation pour détecter la présence d'une fasciite nécrosante. Si une fasciite nécrosante est soupçonnée, l'utilisation de FORXIGA doit être interrompue et il faut instaurer sans tarder un traitement (y compris l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et le débridement chirurgical, si nécessaire).

Hématologie

Hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont augmenté chez les patients recevant FORXIGA, de même que la fréquence des cas présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées (voir EFFETS INDÉSIRABLES). FORXIGA doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des élévations du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant la dapagliflozine dans les essais cliniques; un lien causal entre cette élévation et la dapagliflozine n'a toutefois pas été établi. L'exposition à FORXIGA est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Fonction rénale

L'instauration d'un traitement par FORXIGA pourrait augmenter temporairement la créatinine sérique et diminuer le TFGe de manière liée à la dose. Dans les essais cliniques, des anomalies de la fonction rénale sont survenues après l'instauration du traitement par FORXIGA.

Diabète de type 2

Des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance peu après l'instauration d'un traitement par FORXIGA chez des patients atteints de diabète de type 2 (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui

présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par FORXIGA et régulièrement par la suite, et la surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m², une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale, ou qui reçoivent une dialyse, étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, et ESSAIS CLINIQUES). Chez ces patients, FORXIGA n'a pas amélioré l'équilibre glycémique et les effets indésirables ont été plus fréquents (voir EFFETS INDÉSIRABLES). FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Avant d'instaurer un traitement par FORXIGA, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, comme l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments pris en concomitance (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA et AINS). Envisager une interruption temporaire du traitement par FORXIGA dans tous les cas de réduction de l'apport alimentaire par voie orale (comme dans le cas d'une maladie aiguë ou d'un jeûne) ou de pertes liquidiennes (comme dans le cas d'une maladie gastro-intestinale ou d'une exposition excessive à la chaleur); surveiller les patients en vue de déceler les signes et les symptômes d'atteinte rénale aiguë. En cas d'atteinte rénale aiguë, cesser rapidement l'administration de FORXIGA et instaurer un traitement.

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

Il y a peu de données sur l'utilisation de FORXIGA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'une néphropathie terminale. FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Populations particulières

Grossesse : FORXIGA ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Au cours de la période correspondant à la maturation rénale, qui a lieu au cours des deuxième et troisième trimestres chez l'humain, l'exposition maternelle à la dapagliflozine a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits dans des études effectuées chez le rat (voir TOXICOLOGIE).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de FORXIGA chez la femme enceinte. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser le traitement par FORXIGA.

Allaitement : FORXIGA ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de FORXIGA dans le lait. Une exposition directe et indirecte à FORXIGA chez de jeunes rats sevrés et à la fin de la gestation ont toutes deux été associées à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits, bien que les conséquences fonctionnelles à long terme de ces effets soient inconnues. Ces périodes d'exposition coïncident avec une période critique pour la maturation rénale chez le rat. Par conséquent, la dilatation du bassin et des tubules rénaux associée à FORXIGA chez les jeunes rats pourrait indiquer qu'il existe un risque pour la maturation rénale chez l'humain, étant donné que celle-ci se poursuit durant les deux premières années de la vie. De plus, les effets négatifs sur le gain de poids corporel associés à l'exposition durant l'allaitement chez de jeunes rats sevrés laissent penser que FORXIGA devrait être évité durant les deux premières années de la vie (voir TOXICOLOGIE).

On ignore si FORXIGA ou son métabolite sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FORXIGA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, FORXIGA ne devrait pas être utilisé dans cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Au total, selon les données groupées de 21 études contrôlées et à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de FORXIGA en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, 2403 (26 %) des 9339 patients traités étaient âgés de 65 ans ou plus et 327 patients (3,5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Après la prise en compte de la fonction rénale (TFGe), il n'y avait pas de preuves concluantes que l'âge constituait un facteur indépendant influençant l'efficacité. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une proportion plus élevée de patients traités par FORXIGA ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Les manifestations indésirables liées à une atteinte ou à une insuffisance rénales qui ont été les plus fréquemment rapportées chez les patients âgés de 65 ans ou plus, quel que soit le groupe de traitement, ont été une baisse de la clairance rénale de la créatinine, une atteinte rénale et une hausse de la créatininémie.

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Fonction rénale et EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) : Chez les patients atteints de diabète de type 2, la glycémie et les taux d'HbA_{1c} doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par FORXIGA.

En raison du mode d'action de FORXIGA, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire).

Fonction rénale : La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par FORXIGA et régulièrement par la suite. L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m², une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale, ou qui reçoivent une dialyse, étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES). FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Baisse du volume intravasculaire : L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il convient d'évaluer l'état volémique avant d'instaurer un traitement par FORXIGA, en particulier chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ainsi qu'en présence d'affections intercurrentes pouvant mener à une perte liquidienne (comme une maladie gastro-intestinale) chez les patients prenant déjà FORXIGA. Chez ces patients, une surveillance minutieuse de l'état volémique (p. ex. examen physique, mesures de la tension artérielle, épreuves de laboratoire, y compris l'hématocrite, le dosage des électrolytes sériques et les tests de la fonction rénale) est recommandée. En cas d'apparition d'une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration de FORXIGA peut être envisagée jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

Cholestérol LDL : Les taux de C-LDL doivent être mesurés au début du traitement par FORXIGA et à intervalles réguliers par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observées pendant le traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Études cliniques sur FORXIGA en vue d'améliorer l'équilibre glycémique

La fréquence globale de manifestations indésirables dans l'ensemble des données groupées de 12 études de courte durée contrôlées par placebo (traitement de courte durée) chez les patients atteints de diabète de type 2 et traités par FORXIGA à 5 mg et à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique était de 61,9 % et de 61,5 %, respectivement, comparativement à 56,9 % dans le groupe recevant le placebo.

Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées durant le traitement par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg (≥ 5 %) étaient la mycose génitale chez la femme, la rhinopharyngite et l'infection des voies urinaires. La proportion d'abandons de traitement en raison de manifestations indésirables chez les patients qui ont reçu FORXIGA à 5 mg et à 10 mg a été de 2,8 % et de 3,2 %, respectivement, comparativement à 2,5 % dans le groupe sous placebo. Parmi les manifestations indésirables qui ont entraîné l'arrêt du traitement, celles qui

ont été les plus souvent rapportées (signalées chez au moins trois patients traités par FORXIGA à 10 mg) ont été l'atteinte rénale (0,8 %), la diminution de la clairance de la créatinine (0,6 %), l'augmentation de la créatininémie (0,3 %), les infections des voies urinaires (0,2 %) et la mycose vulvovaginale (0,1 %).

Au total, 10 manifestations indésirables graves liées au traitement médicamenteux selon le chercheur ont été rapportées chez neuf patients dans l'ensemble des études de courte durée contrôlées par placebo : deux rapports provenant de patients recevant FORXIGA à 5 mg par jour (modification du transit intestinal, hypoglycémie), deux rapports provenant de patients recevant FORXIGA à 10 mg par jour (constipation, syndrome de la coiffe des rotateurs) et six rapports provenant de patients recevant le placebo (thrombocytopenie, infarctus du myocarde aigu, cystite, pyélonéphrite, surdose et perte de conscience).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

La fréquence globale des manifestations indésirables graves (MIG) dans l'étude DECLARE-TIMI 58 a été de 34,1 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 36,2 % dans le groupe sous placebo. Les MIG qui ont été les plus souvent rapportées étaient les suivantes : angine de poitrine instable (2,8 % pour la dapagliflozine vs 2,8 % pour le placebo), infarctus aigu du myocarde (2,7 % vs 2,3 %) et pneumonie (1,9 % vs 2,1 %). L'arrêt du médicament à l'étude en raison d'une MI a été signalé chez 8,1 % et 6,9 % des patients dans le groupe sous FORXIGA et dans le groupe sous placebo, respectivement. Les manifestations qui ont le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement étaient les suivantes : infection des voies urinaires (0,5 % vs 0,3 %), balanoposthite (0,3 % vs < 0,1 %) et pollakiurie (0,2 % vs 0,2 %).

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

Dans l'étude sur les résultats CV de la dapagliflozine menée chez des patients atteints d'ICFER (étude DAPA-HF), 2368 patients ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg et 2368, un placebo, pendant une période médiane d'exposition de 18 mois.

Moins de patients ont présenté des manifestations indésirables graves dans le groupe sous dapagliflozine que dans le groupe sous placebo : 35,7 % vs 40,2 %, respectivement. Les trois manifestations indésirables graves les plus fréquemment rapportées dans les deux groupes ont été l'insuffisance cardiaque, la pneumonie et l'insuffisance cardiaque congestive. Les abandons dus à des manifestations indésirables ont été peu nombreux et comparables dans les groupes dapagliflozine et placebo (4,7 % vs 4,9 %, respectivement). Les manifestations indésirables les plus fréquentes qui ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par FORXIGA à 10 mg ont été l'insuffisance cardiaque, les étourdissements et l'hypotension dans le groupe sous dapagliflozine, et l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale dans le groupe sous placebo.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant

sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

FORXIGA a été évalué au cours d'études cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 et des patients souffrant d'ICFER. Le profil d'innocuité global de FORXIGA était similaire pour toutes les indications de la dapagliflozine étudiées. L'acidocétose diabétique a uniquement été observée chez les patients atteints de diabète de type 2.

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Trois grands groupes de patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique ont été utilisés pour évaluer les effets indésirables de FORXIGA à 5 mg et à 10 mg par rapport à un agent de comparaison, soit deux groupes de patients qui ont participé aux études contrôlées par placebo et un plus vaste groupe de sujets qui ont participé aux études contrôlées par placebo et par agent actif. De plus, les effets indésirables ont été évalués avec FORXIGA à 10 mg par rapport au placebo dans une étude consacrée sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58).

Études contrôlées par placebo sur FORXIGA à 5 mg et à 10 mg : Le premier ensemble regroupait des patients de 12 études contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 24 semaines. Dans quatre études, FORXIGA a été utilisé en monothérapie et dans huit études, comme traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond ou en traitement d'association avec la metformine. Ces données reflètent l'exposition de 2338 patients à FORXIGA, la durée moyenne d'exposition étant de 21 semaines. Les patients ont reçu un placebo (n = 1393), FORXIGA à 5 mg (n = 1145) ou FORXIGA à 10 mg (n = 1193) une fois par jour.

Groupe de 13 études contrôlées par placebo sur FORXIGA à 10 mg : L'innocuité et la tolérabilité de FORXIGA à 10 mg ont également été évaluées dans un plus vaste ensemble d'études contrôlées par placebo. Cet ensemble regroupait 13 études contrôlées par placebo, dont trois études sur la monothérapie, neuf études sur le traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond et une étude sur une association initiale avec de la metformine. Dans le cadre de ces 13 études, 2360 patients ont été traités une fois par jour par FORXIGA à 10 mg, la durée moyenne d'exposition étant de 22 semaines.

Études contrôlées par placebo et par agent actif : Le troisième groupe de patients provenait de 21 études contrôlées par placebo et par agent actif qui ont été utilisées pour évaluer et présenter les données concernant les affections malignes et les résultats aux tests de la fonction hépatique. Dans ce groupe, 5936 patients ont été traités par FORXIGA et 3403 ont reçu un traitement par agent de comparaison (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58) : L'innocuité et la tolérabilité de FORXIGA à 10 mg, comme traitement d'appoint au traitement de référence, ont également été évaluées dans une étude consacrée sur les issues CV menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. Dans cette étude, 8574 patients ont reçu FORXIGA à 10 mg et 8569, un placebo pour une période moyenne d'exposition de 42 mois.

Les manifestations indésirables relevées dans l'analyse groupée des 12 études contrôlées par placebo qui ont été rapportées chez ≥ 2 % des patients atteints de diabète de type 2 et traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et qui sont survenues plus fréquemment que chez les patients sous placebo sont présentées au [tableau 1](#).

Tableau 1 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 2 % des patients atteints de diabète de type 2 et traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus fréquemment que chez les patients sous placebo

Organe ou système Terme privilégié	Pourcentage de patients (données groupées de 12 études contrôlées par placebo)		
	FORXIGA 5 mg (n = 1145)	FORXIGA 10 mg (n = 1193)	Placebo (n = 1393)
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,2	1,9	1,5
Nausées	2,8	2,5	2,4
Infections et infestations			
Grippe	2,7	2,3	2,3
Rhinopharyngite	6,6	6,3	6,2
Mycose génitale – femmes [†]	8,4	6,9	1,5
Mycose génitale – hommes [‡]	2,8	2,7	0,3
Infection des voies urinaires [§]	5,7	4,3	3,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,1	2,5	1,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Douleur au dos	3,1	4,2	3,2
Douleur aux extrémités	2,0	1,7	1,4
Troubles rénaux et urinaires			

Augmentation des mictions [¶]	2,9	3,8	1,7
Douleur à la miction	1,6	2,1	0,7

† Le terme *mycose génitale* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, infection génitale, candidose génitale, infection fongique génitale, vulvite, infection des voies génito-urinaires, abcès vulvaire et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : FORXIGA à 5 mg = 581, FORXIGA à 10 mg = 598, placebo = 677).

‡ Le terme *mycose génitale* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à *Candida*, candidose génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, balanoposthite, balanoposthite infectieuse, infection génitale et posthite (Nombre pour les hommes : FORXIGA à 5 mg = 564, FORXIGA à 10 mg = 595, placebo = 716).

§ Le terme *infection des voies urinaires* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires à *Escherichia*, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

¶ Le terme *augmentation des mictions* inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

D'autres manifestations indésirables observées chez $\geq 5\%$ des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus souvent que chez les patients du groupe placebo/agent de comparaison et rapportées chez au moins trois patients traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg sont décrites ci-dessous selon le schéma thérapeutique.

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées chez $\geq 5\%$ des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo/agent de comparaison et signalées chez au moins trois patients traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique Manifestation indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de patients		
	FORXIGA 5 mg	FORXIGA 10 mg	Placebo/agent de comparaison
Monothérapie	n = 132	n = 146	n = 75
Diarrhée	8 (6,1)	4 (2,7)	1 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,5)	9 (6,2)	1 (1,3)
Arthralgie	8 (6,1)	7 (4,8)	1 (1,3)
Céphalées	12 (9,1)	13 (8,9)	5 (6,7)
Appoint à la metformine	(n = 137)	(n = 135)	(n = 137)
Diarrhée	5 (3,6)	10 (7,4)	7 (5,1)
Céphalées	10 (7,3)	11 (8,1)	6 (4,4)
Appoint à la metformine comparativement au glipizide	FORXIGA (toute dose) n = 406		n = 408

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 5 % des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo/agent de comparaison et signalées chez au moins trois patients traités par FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique Manifestation indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de patients		
	FORXIGA 5 mg	FORXIGA 10 mg	Placebo/agent de comparaison
Céphalées	21 (5,2)		17 (4,2)

Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques menés chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique (< 2 %)¹

Trouble gastro-intestinal : sécheresse buccale

Examens : perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypotension, soif

Troubles rénaux et urinaires : diminution du taux de filtration glomérulaire, nycturie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal

Description de certains effets indésirables chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Déplétion volémique et hypotension : Des effets liés à une déplétion volémique (entre autres, la déshydratation, l'hypovolémie, l'hypotension orthostatique et l'hypotension) ont été signalés chez 0,6 %, 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, FORXIGA à 5 mg, FORXIGA à 10 mg et un placebo lors des 12 essais de courte durée contrôlés par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez $\leq 0,2$ % des patients dans le cadre des 21 études contrôlées par placebo et par agent actif, et ils étaient répartis également entre FORXIGA à 10 mg et le traitement de comparaison.

Les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 13,1 % des patients traités par FORXIGA à 10 mg, comparativement à 11,3 % chez les patients sous placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. De plus, dans deux études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension, les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension

¹ Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action) des manifestations indésirables rapportées chez < 2 % des sujets dans l'ensemble de données groupées de 12 études contrôlées par placebo.

orthostatique chez 3,2 % des patients traités par FORXIGA à 10 mg, comparativement à 1,7 % des patients sous placebo dans les deux études pendant la période de traitement de 12 semaines.

Mycoses génitales : Des cas de mycose génitale ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,8 % (57/1193) et 0,9 % (12/1393) des patients qui ont reçu FORXIGA à 5 mg, FORXIGA à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les mycoses ont été rapportées plus souvent chez les femmes (8,4 % [49/581] et 6,9 % [41/598] sous FORXIGA à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 1,5 % [10/677] sous placebo) que chez les hommes (2,8 % [16/564] et 2,7 % [16/595] sous FORXIGA à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 0,3 % [2/716] sous placebo). Les infections génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvovaginales chez les femmes et la balanite chez les hommes (voir le tableau 1).

Les patients qui avaient des antécédents de mycoses génitales récurrentes étaient plus susceptibles de présenter une infection génitale au cours de l'étude que les patients qui n'avaient pas ce genre d'antécédents (23,1 % [3/13], 25,0 % [3/12] et 10,0 % [1/10] contre 5,9 % [60/1013], 5,0 % [53/1053] et 0,8 % [10/1247] sous FORXIGA à 5 mg, FORXIGA à 10 mg et le placebo, respectivement).

Infection des voies urinaires : Des cas d'infection des voies urinaires (IVU) ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,3 % (51/1193) et 3,7 % (52/1393) des patients qui ont reçu FORXIGA à 5 mg, FORXIGA à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les femmes (9,6 % [56/581] et 7,7 % [46/598] sous FORXIGA à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 6,6 % [45/677] sous placebo) que chez les hommes (1,6 % [9/564] et 0,8 % [5/595] sous FORXIGA à 5 mg et à 10 mg, respectivement vs 1,0 % [7/716] sous placebo).

On a pu obtenir des données sur le traitement à long terme pour 9 des 13 études contrôlées par placebo sur FORXIGA à 10 mg (la durée moyenne du traitement étant de 439,5 jours pour FORXIGA à 10 mg et de 419,0 jours pour le placebo). Des 174 patients sous FORXIGA à 10 mg ayant contracté une infection, 135 (77,6 %) en ont eu seulement une et 11 (6,3 %), trois ou plus. Des 121 patients sous placebo ayant contracté une infection, 94 (77,7 %) en ont eu seulement une et 12 (9,9 %), trois ou plus.

Dans l'ensemble des 13 études de courte durée contrôlées par placebo, les patients qui avaient des antécédents d'infection récurrente des voies urinaires étaient plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires (6,0 % [26/436] des patients traités par FORXIGA à 10 mg ayant des antécédents d'infection et 5,9 % [24/407] des patients ayant des antécédents d'infection et recevant le placebo) au cours de l'étude que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents (4,4 % [84/1924] sous FORXIGA à 10 mg et 3,0 % [57/1888] sous placebo).

Hypoglycémie : La fréquence des épisodes d'hypoglycémie dépendait du type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir le [tableau 3](#)). Dans les études sur FORXIGA en traitement d'appoint à une sulfonylurée ou en traitement d'appoint à l'insuline, les taux d'hypoglycémie ont été plus élevés sous FORXIGA que sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 3 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

	FORXIGA 5 mg	FORXIGA 10 mg	Placebo
Monothérapie (24 semaines)	n = 64	n = 70	n = 75
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	0	0	0
Appoint à la metformine (24 semaines)	n = 137	n = 135	n = 137
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	2 (1,5)	1 (0,7)	0
Appoint à la metformine vs glipizide (témoin actif) (52 semaines)	-	n = 406	n = 408
Majeur, [n (%)]	-	0	3 (0,7)
Mineur, [n (%)]	-	7 (1,7)	147 (36,0)
Appoint au glimépiride (24 semaines)	n = 145	n = 151	n = 146
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	8 (5,5)	9 (6,0)	3 (2,1)
Appoint à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines)	-	n = 109	n = 109
Majeur [n (%)]	-	0	0
Mineur [n (%)]	-	14 (12,8)	4 (3,7)
Appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine (24 semaines)	-	n = 225	n = 226
Majeur [n (%)]	-	1 (0,4)	0
Mineur [n (%)]	-	4 (1,8)	3 (1,3)
Appoint à l'insuline avec ou sans autre antidiabétique oral (24 semaines)	n = 212	n = 196	n = 197
Majeur, [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Mineur, [n (%)]	92 (43,4)	79 (40,3)	67 (34,0)
Étude sur les issues CV (exposition moyenne de 42 mois)[§]			
Tous les patients	-	n = 8574	n = 8569
Majeur [n (%)]	-	58 (0,7)	83 (1,0)
Mineur [n (%)]	-	Non colligée	Non colligée

Tableau 3 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

	FORXIGA 5 mg	FORXIGA 10 mg	Placebo
Patients sous insulinothérapie	-	n = 4177	n = 4606
Majeur [n (%)]	-	52 (1,2)	64 (1,4)
Patients traités par une sulfonylurée	-	n = 4118	n = 4521
Majeur [n (%)]	-	14 (0,3)	23 (0,5)

* Les épisodes majeurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques nécessitant une aide externe (tiers) en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement et caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3 mmol/L et un rétablissement rapide après l'administration de glucose ou de glucagon.

† Les épisodes mineurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L sans égard au besoin d'une aide externe ou par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L asymptomatique qui ne répondait pas aux critères d'épisode majeur d'hypoglycémie.

§ Les patients recevaient un traitement au moment des épisodes.

Monothérapie et traitement d'appoint à la metformine : Dans les études sur FORXIGA utilisé en monothérapie, en traitement d'appoint à la metformine et en association initiale avec la metformine pendant une période allant jusqu'à 102 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté. Dans ces études, la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie était semblable (< 5 %) dans tous les groupes, y compris celui qui recevait un placebo.

Dans une étude sur le traitement d'appoint à la metformine comparant FORXIGA au glipizide pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, il y a eu trois épisodes majeurs d'hypoglycémie (0,7 %) chez les patients traités par le glipizide et la metformine et il n'y en a eu aucun chez les patients traités par FORXIGA et la metformine. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par FORXIGA et la metformine et chez 42,4 % des patients traités par le glipizide et la metformine.

Traitement d'appoint à une sulfonylurée : Dans une étude sur FORXIGA en traitement d'appoint au glimépiride pendant une période allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par la dapagliflozine à 2,5 mg et du glimépiride. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 8,3 % et 7,9 % des patients traités par FORXIGA à 5 mg et à 10 mg et du glimépiride, respectivement, et chez 2,1 % des patients recevant un placebo et du glimépiride.

Traitement d'appoint à une metformine et à une sulfonylurée : Dans l'étude sur le traitement d'appoint à l'association de metformine et d'une sulfonylurée d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été signalé. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 15,6 % des patients traités par FORXIGA à 10 mg plus de la metformine et une sulfonylurée et chez 4,6 % des patients recevant le placebo plus de la metformine et une sulfonylurée.

Traitement d'appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine : Dans une étude sur FORXIGA à 10 mg en traitement d'appoint à la sitagliptine (avec ou sans metformine) d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par FORXIGA à 10 mg et la sitagliptine (sans metformine). Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 2,2 % et 1,3 % des patients traités par FORXIGA à 10 mg ou recevant un placebo en ajout à la sitagliptine (avec ou sans metformine), respectivement.

Traitement d'appoint à l'insuline : À la semaine 104, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 1,4 %, 1,0 % et 0,5 % des patients recevant respectivement FORXIGA à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52,8 %, 53,1 % et 41,6 % des patients recevant respectivement FORXIGA à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Dans deux autres études qui comprenaient également une forte proportion de patients recevant de l'insuline en traitement de fond (seule ou en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux) (voir ESSAIS CLINIQUES), le taux d'épisodes mineurs d'hypoglycémie était également plus élevé chez les patients sous FORXIGA à 10 mg que chez les patients sous placebo.

Étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) : Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par FORXIGA à 10 mg et chez 83 patients (1,0 %) recevant un placebo. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52 patients (1,2 %) traités par FORXIGA à 10 mg en appoint à l'insuline et chez 64 patients (1,4%) recevant un placebo en appoint à l'insuline. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 patients (0,3 %) traités par FORXIGA en appoint à une sulfonilurée et chez 23 patients (0,5 %) recevant un placebo en appoint à une sulfonilurée. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie menant à l'hospitalisation sont survenus chez 13 patients (0,2 %) traités par FORXIGA et chez 22 patients (0,3 %) recevant un placebo.

Patients présentant une insuffisance rénale : L'innocuité a également été évaluée dans deux études menées expressément auprès de patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m², respectivement).

Dans l'étude menée chez les patients ayant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², à la semaine 24, FORXIGA était associé à des variations du TFGe moyen (FORXIGA : -3,39 mL/min/1,73 m² et placebo : -0,90 mL/min/1,73 m²). Dans le groupe sous dapagliflozine, le TFGe moyen a d'abord diminué (durant les 4 premières semaines de traitement) et est demeuré stable pour les 20 semaines restantes de traitement. Trois semaines après avoir cessé la prise de FORXIGA, la variation moyenne du TFGe par rapport au départ dans le groupe sous dapagliflozine était semblable à la variation moyenne dans le groupe sous placebo (FORXIGA : 0,57 mL/min/1,73 m² et placebo : -0,04 mL/min/1,73 m²). Une proportion plus élevée de sujets sous dapagliflozine ont présenté de l'hypotension comme effet indésirable comparativement au placebo.

Dans l'étude menée chez les patients ayant un TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m², à la semaine 52, FORXIGA était associé à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : FORXIGA à 5 mg : -2,08 mL/min/1,73 m², FORXIGA à 10 mg : -4,46 mL/min/1,73 m² et

placebo : -2,58 mL/min/1,73 m²). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : FORXIGA à 5 mg : -1,71 mL/min/1,73 m², FORXIGA à 10 mg : -3,50 mL/min/1,73 m² et placebo : -2,38 mL/min/1,73 m²). Avec FORXIGA à 5 mg et à 10 mg, ces réductions du TFGe étaient évidentes la première semaine, alors que chez les patients recevant le placebo, le TFGe amorçait un lent déclin continu jusqu'à la semaine 104.

Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. FORXIGA n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée (< 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

L'étude DECLARE-TIMI 58 a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de FORXIGA à 10 mg (n = 8574) vs le placebo (n = 8569) chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. La durée moyenne d'exposition a été de 42 mois. Au total, il y a eu 30 623 années-patients d'exposition à FORXIGA. Les variables de l'évaluation de l'innocuité recueillies dans l'étude DECLARE-TIMI 58 comprenaient ce qui suit : manifestations indésirables graves (MIG), manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude (AME), événements CV, événements d'amputation, événements d'acidocétose diabétique et manifestations indésirables d'intérêt particulier. Les manifestations indésirables d'intérêt particulier étaient les suivantes : tumeurs malignes, manifestations hépatiques, épisodes majeurs d'hypoglycémie, fractures, manifestations rénales, symptômes de déplétion volémique, réactions d'hypersensibilité, infections des voies urinaires et infections génitales.

Des manifestations liées à la déplétion volémique ont été signalées chez 2,5 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 2,4 % des patients du groupe sous placebo. Des manifestations indésirables graves (MIG) liées à la déplétion volémique ont été rapportées chez 0,9 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 0,8 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients ayant un TFGe < 60 mL/min/1,73 m² au départ, des MIG ont été rapportées chez 3,1 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 65 ans ou plus, des MIG ont été signalées chez 1,3 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 1,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une infection génitale et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez < 0,1 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection génitale sont apparues chez 2 patients (< 0,1 %) dans chacun des groupes sous FORXIGA et sous placebo.

Des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,7 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 0,9 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 1,3 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 75 ans ou plus, des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 1,7 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 2,0 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 1,4 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations confirmées d'acidocétose diabétique ont été signalées chez 27 patients (0,3 %) du groupe sous FORXIGA à 10 mg et chez 12 patients (0,1 %) du groupe sous placebo (0,04 et 0,09 manifestation par 100 années-patients, respectivement). Les manifestations étaient réparties de manière égale pendant toute la durée de l'étude. Parmi les 27 patients du groupe sous FORXIGA qui ont présenté une acidocétose diabétique, 22 recevaient de l'insuline en concomitance au moment de la manifestation.

Des manifestations rénales (p. ex. diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale, hausse de la créatininémie et diminution du taux de filtration glomérulaire) ont été signalées chez 4,9 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 6,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une lésion rénale aiguë ont été signalées chez 1,5 % des patients du groupe sous FORXIGA et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG de nature rénale sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous FORXIGA et 1,6 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à des fractures sont survenues chez 7,4 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous FORXIGA et chez 5,8 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous placebo.

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Augmentations de la créatininémie et de l'azote uréique sanguin et diminution du TFGe : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, chez les patients traités par FORXIGA, le TFGe moyen a diminué la première semaine, puis a augmenté pour ensuite revenir graduellement vers les valeurs de TFGe initiales à la semaine 24.

Les variations de la créatininémie par rapport au départ concordaient avec les variations du TFGe. La créatininémie moyenne a augmenté la première semaine pour ensuite diminuer puis revenir vers sa valeur initiale à la semaine 24. De faibles hausses de l'azote uréique sanguin ont été observées. Les taux moyens d'azote uréique sanguin ont augmenté la première semaine et sont demeurés stables jusqu'aux semaines 24 et 102.

Tableau 4 Variation moyenne de la créatininémie et du TFGe aux semaines 1 et 24 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 1*		Semaine 24*	
	FORXIGA 10 mg	Placebo	FORXIGA 10 mg	Placebo
Créatininémie, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) n = 1112	-0,71 (-0,008) n = 1057	1,68 (0,019) n = 1954	0,71 (0,008) n = 1844
TFGe, mL/min/1,73 m²				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 n = 1102	0,490 n = 1048	-1,446 n = 1954	-0,665 n = 1844

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

Hausses du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations par rapport aux valeurs initiales des taux moyens d'hémoglobine et des valeurs moyennes d'hématocrite ont été observées chez les patients traités par FORXIGA dès la première semaine et jusqu'à la semaine 16, où la variation moyenne maximale par rapport au départ a été observée. Les variations moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales sont présentées ci-dessous.

Tableau 5 Variation moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	FORXIGA 10 mg	Placebo	FORXIGA 10 mg	Placebo
Hémoglobine, g/L (g/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	6,21 (0,621) n = 1934	-1,38 (-0,138) n = 1828	7,0 (0,70) n = 621	-2,1 (-0,21) n = 515
Hématocrite, %				
Variation moyenne par rapport au départ	2,30 n = 1908	-0,33 n = 1796	2,68 n = 616	-0,46 n = 510

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

**Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

À la semaine 24, des valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par FORXIGA à 10 mg comparativement à 0,4 % des patients sous placebo. Les résultats ont été semblables durant la phase à court terme et à long terme (la majorité des patients ont été exposés au traitement pendant plus d'une année).

Augmentations du taux sérique de phosphore inorganique : Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des hausses par rapport au départ des taux sériques moyens de phosphore ont été rapportées à la semaine 24 chez les patients traités par FORXIGA à 10 mg comparativement aux patients sous placebo. Des résultats similaires ont été observés à la semaine 102 (voir ci-dessous). Une proportion plus élevée de patients présentant une hyperphosphatémie marquée a été rapportée dans le groupe recevant FORXIGA à 10 mg comparativement au placebo à la semaine 24 et durant les phases à court terme et à long terme. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Tableau 6 Variation moyenne du taux sérique de phosphore inorganique aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales et proportion de patients présentant une hyperphosphatémie

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	FORXIGA 10 mg	Placebo	FORXIGA 10 mg	Placebo
Taux sérique de phosphore inorganique, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	42,0 (0,13) n = 1954	-12,9 (0,04) n = 1844	38,7 (0,12) n = 627	6,5 (0,02) n = 522
Hyperphosphatémie[†]				
Proportion de patients	1,7 % n = 1178	0,7 % n = 1381	3,0 % n = 2001	1,6 % n = 1940

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

**Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

[†]Définie comme un taux $\geq 1,81$ mmol/L ($\geq 5,6$ mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou $\geq 1,65$ mmol/L ($\geq 5,1$ mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus

Lipides : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL ont été notées de même que des réductions des taux de triglycérides à la semaine 24 et à la semaine 102 par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par FORXIGA à 10 mg comparativement aux patients sous placebo (voir ci-dessous).

Tableau 7 Variation moyenne des paramètres lipidiques aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	FORXIGA 10 mg	Placebo	FORXIGA 10 mg	Placebo
Variations moyennes en pourcentage par rapport au départ				
Cholestérol total	2,5 % n = 1851	0,0 % n = 1747	2,1 % n = 550	-1,5 % n = 446
Cholestérol HDL	6,0 % n = 1851	2,7 % n = 1748	6,6 % n = 549	2,1 % n = 447
Cholestérol LDL	2,9 % n = 1840	-1,0 % n = 1736	2,9 % n = 542	-2,2 % n = 442
Triglycérides	-2,7 % n = 1844	-0,7 % n = 1736	-1,8 % n = 545	-1,8 % n = 444

*Groupe de 13 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

**Groupe de 9 études contrôlées par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique.

Le rapport entre le taux de cholestérol LDL et le taux de cholestérol HDL avait diminué dans les deux groupes de traitement à la semaine 24 et à la semaine 102.

Étude clinique menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF)

L'étude DAPA-HF (voir ESSAIS CLINIQUES) était une étude menée expressément auprès de patients adultes atteints d'ICFER et visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité cardiovasculaires de FORXIGA à 10 mg en traitement d'appoint au traitement de référence de l'insuffisance cardiaque. Ces données reflètent l'exposition de 2368 patients à FORXIGA à 10 mg et une durée médiane d'exposition de 18 mois. Au total, on comptait 3310 années-patients d'exposition à FORXIGA.

L'étude DAPA-HF comprenait 1926 patients (41 %) ayant un TFG_e inférieur à 60 mL/min/1,73 m² et 719 patients (15 %) ayant un TFG_e inférieur à 45 mL/min/1,73 m². On n'a observé aucune différence globale sur le plan de l'innocuité chez ces patients comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale.

Parmi les 4744 patients âgés de plus de 65 ans participant à l'étude DAPA-HF, 2714 (57 %) étaient atteints d'ICFER. L'innocuité était comparable chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans. Il n'y avait pas de risque accru de manifestations liées à une déplétion volémique ou à une atteinte rénale aiguë.

Le nombre de patients présentant des manifestations liées à une déplétion volémique (y compris des cas d'hypotension, d'hypovolémie, de déshydratation ou d'hypotension orthostatique) était

de 170 (7,2 %) et de 153 (6,5 %) dans le groupe traité par FORXIGA et le groupe sous placebo, respectivement. Des manifestations graves de symptômes évocateurs d'une déplétion volémique ont été rapportées chez 23 patients (1,0 %) dans le groupe traité par FORXIGA et chez 38 patients (1,6 %) dans le groupe sous placebo.

Le nombre de patients présentant des manifestations indésirables d'origine rénale était de 141 (6,0 %) et de 158 (6,7 %) dans le groupe traité par FORXIGA et dans le groupe sous placebo, respectivement. Des manifestations indésirables graves d'origine rénale ont été rapportées chez (1,4 %) patients dans le groupe traité par FORXIGA et chez 58 patients (2,4 %) dans le groupe sous placebo.

Des cas d'hypoglycémie grave et d'acidocétose diabétique ont été observés uniquement chez les patients atteints de diabète de type 2. Le nombre de patients présentant une hypoglycémie grave était de 4 (0,2 %) dans le groupe traité par FORXIGA et de 4 (0,2 %) dans le groupe sous placebo. Le nombre de patients présentant une acidocétose diabétique était de 3 (0,1 %) dans le groupe traité par FORXIGA; aucun patient n'a présenté ce type de manifestation dans le groupe sous placebo.

Aucun patient n'a présenté d'infections génitales graves dans le groupe traité par FORXIGA et un patient a eu ce type de manifestation dans le groupe sous placebo. Sept patients (0,3 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections génitales dans le groupe traité par FORXIGA et aucun patient n'a cessé le traitement à l'étude en raison de ce type de manifestations dans le groupe sous placebo.

Quatorze patients (0,6 %) ont présenté des infections des voies urinaires graves dans le groupe traité par FORXIGA et 17 patients (0,7 %) dans le groupe sous placebo. Cinq patients (0,2 %) ont présenté des manifestations indésirables menant à l'arrêt du traitement à l'étude en raison d'infections des voies urinaires dans le groupe traité par FORXIGA et 5 patients (0,2 %) dans le groupe sous placebo.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de FORXIGA chez des patients atteints de diabète de type 2. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles génito-urinaires : infections graves des voies urinaires; urosepsis et pyélonéphrite.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite aiguë.

Infections et infestations : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire).

Métabolisme : acidocétose diabétique.

Troubles rénaux et urinaires : atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (y compris éruption cutanée généralisée, éruption prurigineuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption pustuleuse et éruption vésiculeuse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Évaluation des interactions *in vitro*

Le métabolisme de la dapagliflozine fait principalement intervenir la glucuroconjugaison dépendante de l'UGT1A9. Le métabolite majeur, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, n'est pas un inhibiteur du SGLT2.

Dans les études *in vitro*, la dapagliflozine et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du système du cytochrome P450 (CYP) et n'ont pas stimulé les isoenzymes CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La dapagliflozine est un faible substrat de la glycoprotéine P (Pgp), un transporteur actif, et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine est un substrat de l'OAT3, un autre transporteur actif. Ni la dapagliflozine ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont inhibé de manière significative la Pgp, l'OCT2, l'OAT1 ou l'OAT3, des transporteurs actifs. Dans l'ensemble, il est peu probable que la dapagliflozine altère les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la Pgp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3.

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine : Dans les études menées chez des sujets sains, la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été altérée par les médicaments administrés en concomitance (voir le [tableau 8](#)).

Tableau 8 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,932 (0,848; 1,024)	0,995 (0,945; 1,053)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	1,09 (1,00; 1,18)	1,03 (0,98; 1,08)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,958 (0,875; 1,049)	1,081 (1,031; 1,133)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,006 (0,921; 1,097)	0,989 (0,958; 1,020)	Aucun ajustement posologique requis

Tableau 8 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)	10 mg	1,040 (0,899; 1,204)	1,009 (0,954; 1,067)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	1,07 (1,04; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	1,080 (0,953; 1,222)	1,047 (0,991; 1,106)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,881 (0,796; 0,975)	1,024 (1,000; 1,049)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,978 (0,887; 1,078)	0,986 (0,957; 1,017)	Aucun ajustement posologique requis
Acide méfénamique (250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	1,13 (1,03; 1,24)	1,51 (1,44; 1,58)	Aucun ajustement posologique requis
Agent anti-infectieux				
Rifampine (600 mg une fois par jour pendant 6 jours)**	10 mg	0,931 (0,779; 1,112)	0,780 (0,731; 0,832)	Aucun ajustement posologique requis

* Dose unique, sauf indication contraire

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC_(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC_(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** La quantité moyenne de glucose excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration de la dapagliflozine seule (51 g) n'a pas été altérée de façon marquée lorsque la dapagliflozine a été administrée en concomitance avec la rifampine (45 g).

Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments : Dans les études menées chez des sujets sains, comme il est décrit ci-dessous, la dapagliflozine n'a pas altéré la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance (voir le [tableau 9](#)).

Tableau 9 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,953 (0,866; 1,049)	1,001 (0,933; 1,075)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0,93 (0,75; 1,15)	1,00 (0,90; 1,13)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,887 (0,807; 0,974)	1,012 (0,985; 1,040)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,043 (0,905; 1,201)	1,132 (0,996; 1,287)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	0,99 (0,95; 1,04)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)**	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,132 (0,979; 1,310)	1,132 (0,985; 1,302)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,938 (0,762; 1,156)	1,046 (0,850; 1,286)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,936 (0,816; 1,073)	1,193 (1,018; 1,399)	Aucun ajustement posologique requis

Tableau 9 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (Schéma posologique)*	Dapagliflozine (Schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Digoxine (0,25 mg)	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	0,990 (0,843; 1,162)	1,002 (0,860; 1,167)	Aucun ajustement posologique requis
Warfarine (25 mg)***	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	S-warfarine		Aucun ajustement posologique requis
		1,030 (0,994; 1,124)	1,068 (1,002; 1,138)	
		R-warfarine		
		1,057 (0,977; 1,145)	1,079 (1,030; 1,130)	

* Dose unique, sauf indication contraire.

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC_(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC_(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** L'administration concomitante de dapagliflozine n'a pas altéré de manière significative les réponses pharmacodynamiques à l'état d'équilibre (excrétion urinaire de sodium, volume urinaire) au bumétanide chez les sujets sains.

*** La dapagliflozine n'a pas non plus altéré l'activité anticoagulante de la warfarine, mesurée par le temps de Quick (rapport international normalisé [RIN]).

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques : FORXIGA pourrait accroître l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas fait l'objet d'études (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Interactions médicament-plante médicinale

Les effets des plantes médicinales sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas fait l'objet d'études.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

En raison du mode d'action de FORXIGA, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif. La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée étant donné que le 1,5-AG n'est pas fiable dans l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il faut utiliser d'autres méthodes pour mesurer l'équilibre glycémique.

Effet du médicament sur le style de vie

L'effet du tabagisme, du régime alimentaire et de l'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas fait l'objet d'études particulières.

Les effets de FORXIGA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devraient être avertis du risque élevé d'effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire, tels que les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsque FORXIGA est utilisé comme traitement d'appoint à l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) : Lorsque FORXIGA est utilisé en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une dose moins élevée d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Diabète de type 2

Pour améliorer l'équilibre glycémique, la dose de départ recommandée de FORXIGA est de 5 mg, à prendre une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments. Chez les patients qui tolèrent FORXIGA à 5 mg une fois par jour et qui ont besoin d'une maîtrise plus rigoureuse de la glycémie, la dose peut être augmentée à 10 mg par jour.

Pour réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, la dose recommandée de FORXIGA est de 10 mg une fois par jour.

Chez les patients affichant des signes de déplétion volémique, ce trouble doit être corrigé avant l'instauration du traitement par FORXIGA (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

Pour réduire le risque de décès d'origine CV, d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et de visite urgente liée à l'insuffisance cardiaque chez les patients présentant une ICFER, la dose

recommandée de FORXIGA est de 10 mg, à prendre par voie orale une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, sans égard à l'heure des repas.

Dans l'étude DAPA-HF, FORXIGA a été utilisé de concert avec d'autres traitements pour l'insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale :

Diabète de type 2

L'efficacité glycémique de FORXIGA dépend de la fonction rénale et son effet diminue avec la baisse de la fonction rénale. Il faut évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par FORXIGA et périodiquement par la suite, et procéder à une surveillance accrue des biomarqueurs glycémiques et rénaux, ainsi que des signes et symptômes d'un dysfonctionnement rénal chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Aucun ajustement posologique n'est requis avec FORXIGA chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique et qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée (néphropathie chronique de stade 3A) (TFGe \geq 45 mL/min/1,73 m²).

L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m², une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale, ou qui reçoivent une dialyse, étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES). FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

Aucun ajustement posologique n'est requis en rapport avec la fonction rénale. FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m² ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est requis avec FORXIGA chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'exposition à FORXIGA est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). Par conséquent, l'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de FORXIGA n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, FORXIGA ne doit pas être utilisé dans cette population.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé avec FORXIGA en fonction de l'âge. Toutefois, la fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de FORXIGA, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose de FORXIGA au cours d'une même journée.

SURDOSAGE

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien, en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'études.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La dapagliflozine est un inhibiteur réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui améliore l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine (glycosurie) et des bienfaits sur le plan cardiovasculaire.

Diabète de type 2

Le SGLT2 est sélectivement exprimé dans le rein. Le SGLT2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine. La quantité de glucose retirée par le rein par ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'altère pas la production de glucose endogène normale en réponse à une hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline.

L'excrétion de glucose dans l'urine (glycosurie) provoquée par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et à une réduction du poids. L'inhibition du transport conjoint du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse et à une natriurèse transitoire.

La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et elle est plus de 1400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans le tube digestif.

Insuffisance cardiaque (étude DAPA-HF)

La dapagliflozine augmente l'apport en sodium au tube contourné distal qui serait responsable d'une hausse de la rétroaction tubuloglomérulaire et d'une réduction de la pression intraglomérulaire. Les effets connexes découlant de l'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine comprennent également une baisse modeste de la tension artérielle, une réduction du poids corporel et une hausse de l'hématocrite.

Les bienfaits de la dapagliflozine sur le plan cardiovasculaire ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant et ils ne sont pas limités aux patients diabétiques.

Pharmacodynamie

Une augmentation de la quantité de glucose excrétée dans l'urine a été observée chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 après l'administration de la dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour ont été excrétés dans l'urine (ce qui correspond à 280 kcal/jour) pendant 12 semaines à une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour chez des patients atteints de diabète de type 2. Ce taux d'élimination du glucose s'approchait du taux maximal d'excrétion du glucose observé à une dose de 20 mg/jour de dapagliflozine. Des signes indiquant une excrétion soutenue du glucose ont été observés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion de glucose dans l'urine sous dapagliflozine a également entraîné une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire. Chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par FORXIGA à 10 mg, ces augmentations du volume urinaire se sont maintenues jusqu'à 12 semaines et s'élevaient à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une faible hausse transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas liée à des changements des concentrations sériques de sodium.

L'excrétion d'acide urique dans l'urine a également été augmentée de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une réduction de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, les réductions des concentrations sériques d'acide urique allaient de 18,3 à 48,3 µmol/L (0,33 mg/dL à 0,87 mg/dL).

Fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B (NT-proBNP) : Dans l'étude DAPA-HF (voir ESSAIS CLINIQUES), après 8 mois, la variation moyenne du taux de NT-proBNP par rapport aux valeurs initiales était de -196 pg/mL dans le groupe traité par FORXIGA et de 101 pg/mL dans le groupe sous placebo.

Électrophysiologie cardiaque : Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et témoin positif, avec répartition aléatoire et permutation, l'administration par voie orale de doses uniques de 20 et de 150 mg de dapagliflozine n'a pas été associée à des effets significatifs sur le plan clinique ou statistique sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé (n = 36).

Pharmacocinétique

Absorption : La dapagliflozine a été absorbée rapidement et efficacement après l'administration par voie orale et elle peut être administrée avec ou sans aliments. Les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC τ à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration unique quotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng.h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) étaient habituellement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à des sujets à jeun. La C_{max} et l'ASC ont augmenté en proportion de la dose. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. Chez le sujet sain, les aliments ont un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine. L'administration avec un repas riche en matières grasses a fait diminuer la C_{max} de la dapagliflozine dans une proportion allant jusqu'à 50 % et a allongé le T_{max} d'environ 1 heure, mais n'a pas altéré l'ASC comparativement à l'administration à jeun. Ces variations ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Distribution : La dapagliflozine est liée à des protéines dans une proportion d'environ 91 %. La liaison aux protéines n'était pas altérée en présence de différents états pathologiques (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique).

Métabolisme : La dapagliflozine est un C-glucoside, ce qui signifie que la composante aglycone est attachée au glucose par une liaison carbone-carbone, lui conférant ainsi une stabilité à l'égard des glucosidases. La demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique terminale moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg de FORXIGA à des sujets en bonne santé. La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement en 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Après l'administration d'une dose de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C , 61 % de la dose est retrouvée sous la forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine; ce dernier constituait le principal dérivé du médicament dans le plasma humain, représentant 42 % (d'après l'ASC $_{[0-12 h]}$) de la radioactivité plasmatique totale, ce qui est comparable à la contribution de 39 % de la molécule mère. Selon l'ASC, aucun autre métabolite ne représentait plus de 5 % de la radioactivité plasmatique totale aux différents temps d'évaluation. Ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ni les autres métabolites ne contribuent aux effets hypoglycémisants. La formation de 3-O-glucuronide de dapagliflozine fait intervenir l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins; le métabolisme par le cytochrome P constitue une voie mineure d'élimination chez l'humain.

Excrétion : La dapagliflozine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion urinaire; seule une fraction de dapagliflozine inférieure à 2 % est excrétée sous forme inchangée. Après l'administration de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C , 96 % de la dose a été récupérée, soit 75 % dans l'urine et 21 % dans les fèces. Dans ce dernier cas, environ 15 % de la dose a été excrétée en tant que molécule mère.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans) : La pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.

Âge : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. L'effet de l'âge (sujets jeunes : ≥ 18 à < 40 ans [n = 105] et sujets âgés : ≥ 65 ans [n = 224]) a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population et comparé à la situation chez des patients âgés de ≥ 40 à < 65 ans en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. On a estimé que l'exposition générale moyenne à la dapagliflozine (ASC) était de 10,4 % moins élevée chez les patients jeunes que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 87,9 à 92,2 %) et de 25 % plus élevée chez les patients âgés que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 123 à 129 %). Ces différences dans l'exposition générale ont été considérées comme dénuées d'importance clinique.

Sexe : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du sexe. Le sexe a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. On a estimé que l'ASC_{eq} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes (n = 619) dépassait de 22 % celle des hommes (n = 634) (IC à 90 % : 117 à 124).

Race : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de la race. La race (blanche, noire ou asiatique) a été évaluée à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2. Les différences entre ces races au chapitre de l'exposition générale étaient faibles. Il n'y avait pas de différence dans l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine entre les sujets de race blanche (n = 1147) et les sujets asiatiques (n = 47) (IC à 90 % : 3,7 % plus faible, 1 % plus élevée). Comparativement aux sujets de race blanche, l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine était de 4,9 % inférieure chez les sujets de race noire (n = 43) (IC à 90 % : 7,7 % plus faible, 3,7 % plus faible).

Poids corporel : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du poids. Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients atteints de diabète de type 2 a permis d'estimer que l'exposition générale chez les sujets de poids corporel élevé (≥ 120 kg, n = 91) correspondait à 78,3 % (IC à 90 % : 78,2 à 83,2 %) de celle observée chez les sujets de référence ayant un poids corporel se situant entre 75 et 100 kg. On ne recommande aucun

ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de poids corporel élevé (≥ 120 kg) atteints de diabète de type 2. Les sujets de faible poids corporel (< 50 kg) n'étaient pas bien représentés dans les études réalisées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisées dans l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, les expositions générales à la dapagliflozine ont été simulées avec un nombre élevé de sujets. On a estimé que les expositions générales moyennes simulées à la dapagliflozine étaient de 29 % plus élevées chez les sujets de faible poids corporel que chez les sujets du groupe de référence pour le poids corporel. À la lumière de ces observations, on ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg) atteints de diabète de type 2.

Insuffisance rénale : FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique qui présentent un TFGe constamment inférieur à $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, une insuffisance rénale grave ou une néphropathie terminale, ou qui reçoivent une dialyse étant donné que l'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Il faut arrêter l'administration de FORXIGA si le TFGe est continuellement inférieur à $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES). FORXIGA est contre-indiqué chez les patients présentant un TFGe inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou une néphropathie terminale, ou recevant une dialyse (voir CONTRE-INDICATIONS).

À l'état d'équilibre (dapagliflozine à 20 mg une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (selon la clairance de l'iohexol) avaient une exposition générale moyenne à la dapagliflozine de 32 %, 60 % et 87 % plus élevée, respectivement, que les patients atteints de diabète de type 2 dont la fonction rénale était normale. Une exposition générale plus élevée à la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale ne s'est pas traduite par une élimination rénale du glucose ou une excrétion cumulative totale de glucose proportionnellement plus élevées. L'élimination rénale du glucose et l'excrétion de glucose sur 24 heures étaient plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. À l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures était très dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont été excrétés par les patients atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les groupes d'insuffisance rénale ou comparativement aux sujets sains. L'incidence de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connue.

Insuffisance hépatique : Une étude de pharmacologie clinique portant sur une dose unique (10 mg) de dapagliflozine a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) et des témoins sains appariés. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et les sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC moyennes de la

dapagliflozine étaient de 12 % et de 36 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés. Aucun ajustement de la dose proposée de dapagliflozine n'est suggéré pour ces populations. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la C_{\max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 40 % et de 67 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Garder hors de la portée des enfants dans un lieu sûr.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

FORXIGA dosé à 5 mg est offert en comprimés jaunes, biconvexes, ronds et pelliculés, portant l'inscription « 5 » gravée d'un côté et « 1427 » de l'autre.

FORXIGA (dapagliflozine) dosé à 10 mg est offert en comprimés jaunes, biconvexes, pelliculés et en forme de losange, portant l'inscription « 10 » gravée d'un côté et « 1428 » de l'autre.

Les comprimés à 5 mg et à 10 mg sont offerts en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 comprimés.

Chaque boîte de FORXIGA contient une notice où figurent les renseignements destinés aux patients.

Composition

FORXIGA est offert en comprimés pelliculés pour administration orale contenant l'équivalent de 5 mg ou de 10 mg de dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté.

Chaque comprimé FORXIGA pelliculé contient également les ingrédients inactifs suivants : lactose anhydre, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, silice. De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, talc et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :

Propanediol de dapagliflozine monohydraté

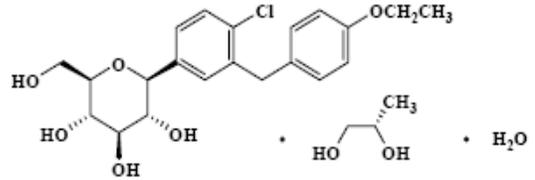
Nom chimique :

Composé formé de (1S)-1,5-anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl}-D-glucitol, de (2S)-1,2-propanediol et d'un hydrate (1:1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$
502,98; 408,87 (dapagliflozine)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le propanediol de dapagliflozine est une poudre cristalline non hygroscopique de couleur blanche ou blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile et très soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol et le tétrahydrofurane.

ESSAIS CLINIQUES

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

FORXIGA (dapagliflozine) a été étudié en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, le glimépiride ou l'insuline. FORXIGA a également été étudié chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (CV) et chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

Comparativement au placebo ou au traitement témoin, le traitement par FORXIGA en monothérapie et en association avec de la metformine, du glimépiride ou de l'insuline a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après 2 heures (dans les cas où elle était mesurée) entre le début de l'étude et la semaine 24. La réduction du taux d'HbA_{1c} estimative et ajustée pour tenir compte du placebo dans les différentes études et avec les différentes doses utilisées allait de 0,40 % à 0,84 %. Ces effets sur la glycémie se sont maintenus pendant les essais de prolongation dont la durée pouvait atteindre 104 semaines. Des réductions du taux d'HbA_{1c} ont été observées dans différents sous-groupes, y compris ceux formés selon le sexe, l'âge, la race, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle (IMC) au départ. De plus, les patients traités par FORXIGA ont obtenu de plus fortes réductions du taux d'HbA_{1c} que les patients recevant un placebo ou le traitement témoin chez les sujets dont le taux d'HbA_{1c} initial était égal ou supérieur à 9 %.

Une vaste étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les issues CV chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie. Le traitement par la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie.

Essai clinique mené chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (DAPA-HF)

Une étude de phase III a été réalisée pour évaluer l'effet de FORXIGA à 10 mg une fois par jour comparativement à celui d'un placebo en plus du traitement de référence sur les décès d'origine CV ainsi que les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et les visites urgentes liées à l'insuffisance cardiaque chez des patients atteints d'ICFER (classe fonctionnelle II à IV de la New York Heart Association [NYHA]). FORXIGA a entraîné une réduction statistiquement significative de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé des décès d'origine CV ainsi que des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des visites urgentes liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo; les trois composants ont contribué à l'effet du traitement.

Aspects démographiques et plan de l'étude

Tableau 10 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique					
Monothérapie					
1	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	<u>Groupe 1</u> : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg, le matin ou le soir, vs placebo Voie orale, 24 semaines + 78 semaines <u>Groupe 2</u> : dapagliflozine à 5 ou 10 mg, le matin Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	64 - 76/ 410/ 485 (CD) 34, 39/ 73/ 73 (CD)	52,6 48,1	47/53 64/36
Ajout à la metformine en traitement d'association					
2	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg/jour Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	135 - 137/ 409/ 546 (CD)	53,9	53/47
3	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dose de dapagliflozine ajustée à 2,5, 5 ou 10 mg ou dose de glipizide ajustée à 5, 10, ou 20 mg Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg Voie orale, 52 semaines + 52 semaines	406 - 408/ 406/ 814 (CD)	58,4	55/45
Ajout à une sulfonylurée en traitement d'association					

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
4	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : glimépiride à 4 mg/jour Voie orale, 24 semaines + 24 semaines	146 - 154/ 450/ 596 (CD)	59,8	48/52
Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association					
5	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg et une sulfonylurée (à la dose maximale tolérée et ≥ 50 % de la dose maximale recommandée) Voie orale, 24 semaines + 28 semaines	109/ 109/ 218 (CD)	61,0	49/51
Ajout à la sitagliptine seule ou avec la metformine en traitement d'association					
6	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : sitagliptine à 100 mg/jour (+/- metformine à ≥ 1500 mg) Voie orale, 24 semaines + 24 semaines	225 - 226/ 225/ 451 (CD)	55,0	55/45
Ajout à l'insuline en traitement d'association					
7	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5, ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : insuline à ≥ 30 UI/jour ± 2 ADO au maximum Dans la phase de LD, augmentation forcée de la dose de dapagliflozine, passant de 5 à 10 mg Voie orale, 24 semaines + 24 semaines + 56 semaines	196 - 212/ 610/ 807 (CD)	59,3	48/52

Issues cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2

Étude n°	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
8	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Voie orale, période moyenne de suivi de 4,1 ans	8578 - 8582/ 8582/ 17 160	63,9	63/37
Étude clinique menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque					
9	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Dapagliflozine à 10 mg ou placebo	2373 – 2371/ 2368/ 4744	66	77/23

ADO = antidiabétique oral; CD = courte durée; LD = longue durée

Résultats des études

Études cliniques menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Monothérapie (étude 1)

L'efficacité et l'innocuité de FORXIGA en monothérapie ont été évaluées dans une étude à double insu contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines chez des patients n'ayant jamais été traités. Après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo comportant un régime alimentaire et de l'exercice, 485 patients dont le taux d'HbA_{1c} était $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$ ont été répartis au hasard pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg une fois par jour le matin (cohorte principale) ou le soir, ou un placebo le matin seulement.

Comme l'indique le [tableau 11](#), des réductions statistiquement significatives ($p < 0,001$) du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport au placebo ont été observées à la semaine 24 avec FORXIGA à 5 mg et à 10 mg le matin et se sont maintenues à long terme. Globalement, l'administration de FORXIGA le soir a donné un profil d'innocuité et d'efficacité comparable à l'administration de FORXIGA le matin.

Tableau 11 Résultats à la semaine 24 (RADO*) d'une étude contrôlée par placebo sur FORXIGA en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2 (cohorte principale, dose administrée le matin)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg n = 64 [†]	FORXIGA 10 mg n = 70 [†]	Placebo n = 75 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeur de départ (moyenne)	7,83	8,01	7,79
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,77	-0,89	-0,23
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,54 [§] (-0,84; -0,24)	-0,66 [§] (-0,96; -0,36)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	44,2 % [¶]	50,8 % [¶]	31,6 %
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur de départ (moyenne)	8,7	9,3	8,9
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,3	-1,6	-0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,1 [§] (-1,7; -0,5)	-1,4 [§] (-2,0; -0,8)	
Poids corporel (kg)			
Valeur de départ (moyenne)	87,17	94,13	88,77
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,83	-3,16	-2,19
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,65 (-1,90; 0,61)	-0,97 (-2,20; 0,25)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,001 vs placebo.

¶ Signification statistique non évaluée en raison de la procédure d'évaluation séquentielle pour les paramètres d'évaluation secondaires.

Traitement d'association

Ajout à la metformine en traitement d'association (étude 2)

Une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer FORXIGA en association avec la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10 %). Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 2 semaines sous placebo. Après

cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu de la dapagliflozine à 2,5 mg, FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà.

Comme l'indique le [tableau 12](#), des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel par rapport au placebo ont été observées à la semaine 24 avec FORXIGA à 5 mg et à 10 mg et se sont maintenues à long terme.

Tableau 12 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg + metformine n = 137 [†]	FORXIGA 10 mg + metformine n = 135 [†]	Placebo + metformine n = 137 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeur moyenne au départ	8,17	7,92	8,11
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,70	-0,84	-0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,41 [§] (-0,61; -0,21)	-0,54 [§] (-0,74; -0,34)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	37,5 % [¶]	40,6 % [¶]	25,9 %
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	9,4	8,7	9,2
Variation à la semaine 24 par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,2	-1,3	-0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,9 [§] (-1,3; -0,5)	-1,0 [§] (-1,4; -0,6)	
Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	84,73	86,28	87,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-3,04	-2,86	-0,89
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,16 [§] (-2,81; -1,50)	-1,97 [§] (-2,63; -1,31)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur $p < 0,0001$ vs placebo + metformine.

¶ Valeur $p < 0,05$ vs placebo + metformine.

Ajout à la metformine en traitement d'association - Étude contrôlée par un agent actif, le glipizide (étude 3)

Des patients atteints de diabète de type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} > 6,5 % et ≤ 10 %) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude de non-infériorité contrôlée par le glipizide d'une durée de 52 semaines visant à évaluer FORXIGA en traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo pour recevoir du glipizide ou de la dapagliflozine (5 mg ou 2,5 mg, respectivement) et dont la dose a été augmentée sur une période de 18 semaines jusqu'à l'effet glycémique optimal (glycémie à jeun < 110 mg/dL, < 6,1 mmol/L) ou jusqu'à la dose maximale (jusqu'à 20 mg de glipizide et jusqu'à 10 mg de FORXIGA) tolérée par les patients. Par la suite, les doses sont demeurées constantes, à l'exception de réductions pour prévenir l'hypoglycémie.

À la fin de la période d'ajustement posologique, 87 % des patients traités par FORXIGA avaient reçu la dose maximale de l'étude (10 mg), comparativement à 73 % des patients traités avec le glipizide (20 mg). Comme l'indique le [tableau 13](#), le traitement par FORXIGA a entraîné des réductions du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ semblables à celles observées avec le glipizide (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,35 %). Des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) du poids corporel ont été observées sous FORXIGA comparativement au glipizide.

Tableau 13 Résultats à la semaine 52 (RADO*) d'une étude contrôlée par agent actif comparant FORXIGA au glipizide en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	FORXIGA + metformine n = 400[†]	Glipizide + metformine n = 401[†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur de départ (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,52	-0,52
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95%)	0,00 [¶] (-0,11; 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-3,22	1,44
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95%)	-4,65 [§] (-5,14; -4,17)	

- * RADO : report en aval de la dernière observation.
- † Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.
- ‡ Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.
- § Valeur $p < 0,0001$
- ¶ Non inférieur au glipizide + metformine.

Ajout à une sulfonilurée en traitement d'association (étude 4)

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} $\geq 7\%$ et $\leq 10\%$) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer FORXIGA en association avec le glimépiride (une sulfonilurée). Les patients qui avaient reçu au moins la moitié de la dose maximale recommandée de glimépiride en monothérapie (4 mg) pendant une période préliminaire d'au moins 8 semaines ont été répartis au hasard pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo, en plus du glimépiride à 4 mg par jour. La réduction de la dose de glimépiride à 2 mg ou à 0 mg était permise en cas d'hypoglycémie au cours de la période de traitement; aucune augmentation de la dose de glimépiride n'était autorisée.

Comme l'indique le [tableau 14](#), le traitement par FORXIGA à 5 mg et à 10 mg en association avec le glimépiride a entraîné des réductions significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun, de la glycémie postprandiale après deux heures et du poids corporel comparativement au placebo associé au glimépiride à la semaine 24 et se sont maintenues à long terme.

Tableau 14 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec une sulfonilurée (glimépiride)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg + glimépiride n = 142 [†]	FORXIGA 10 mg + glimépiride n = 151 [†]	Placebo + glimépiride n = 145 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeur moyenne au départ	8,12	8,07	8,15
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,63	-0,82	-0,13
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,49 [§] (-0,67; -0,32)	-0,68 [§] (-0,86; -0,51)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	30,3 % [§]	31,7 % [§]	13,0 %
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	9,7	9,6	9,6
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,2	-1,6	-0,1

Tableau 14 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec une sulfonylurée (glimépiride)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg + glimépiride n = 142 [†]	FORXIGA 10 mg + glimépiride n = 151 [†]	Placebo + glimépiride n = 145 [†]
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,1 [§] (-1,5; -0,7)	-1,5 [§] (-1,9; -1,1)	
Glycémie postprandiale après 2 heures[¶] (mmol/L)			
Valeur de départ (moyenne)	17,9	18,3	18,0
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-3,0	-3,4	-0,6
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,4 [§] (-3,2; -1,5)	-2,7 [§] (-3,6; -1,9)	
Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	81,00	80,56	80,94
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,56	-2,26	-0,72
Écart par rapport au placebo + glimépiride (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,84 ^{§§} (-1,47; -0,21)	-1,54 [§] (-2,17; -0,92)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

§§ Valeur p < 0,0091 vs placebo.

¶ Glycémie postprandiale après deux heures en réponse à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (75 g de glucose).

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association (étude 5)

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10,5 %) ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer FORXIGA en association avec la metformine et une sulfonylurée. Des patients qui recevaient une dose stable de metformine (préparation à libération immédiate ou prolongée) de ≥ 1500 mg/jour plus la dose maximale tolérée, qui devait être au moins la moitié de la dose maximale, d'une sulfonylurée pendant au moins 8 semaines avant le recrutement ont été répartis au hasard pour recevoir FORXIGA à 10 mg ou un placebo après une période préliminaire de 8 semaines sous placebo. L'ajustement de la dose de FORXIGA ou de metformine n'était pas permis durant la période de traitement de 24 semaines. La réduction

de la dose de sulfonylurée était permise pour prévenir l'hypoglycémie durant la période de traitement; aucune augmentation de la dose de sulfonylurée n'était autorisée.

Comme l'indique le [tableau 15](#), le traitement par FORXIGA à 10 mg en association avec la metformine et une sulfonylurée a procuré des réductions significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24, qui se sont maintenues à long terme. À la semaine 8, des variations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS, mm Hg) de -4,0 et de -0,3 ont été observées sous FORXIGA à 10 mg et sous placebo, respectivement ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 15 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 10 mg + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]	Placebo + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur moyenne au départ	8,08	8,24
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée ^{‡‡‡})	-0,86	-0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée ^{‡‡‡}) (IC à 95 %)	-0,69 [§] (-0,89; -0,49)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	31,8 [§]	11,1
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur moyenne au départ	9,3	10,0
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée [‡])	-1,9	-0,04
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,86 [§] (-2,4; -1,3)	
Poids corporel (kg)		
Valeur moyenne au départ	88,57	90,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,65	-0,58
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,07 [§] (-2,79; -1,35)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle d'analyse de la covariance.

‡‡ Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle longitudinal de mesures répétées.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

Ajout à la sitagliptine seule en traitement d'association ou en association à la metformine (étude 6)

Au total, 452 patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10 % à la randomisation), qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur ou qui avaient été traités à l'admission avec la metformine ou la sitagliptine seule ou en association, ont participé à une étude contrôlée par placebo de 24 semaines suivie d'une période de prolongation de 24 semaines.

Les patients ont été stratifiés selon leur utilisation de metformine comme traitement de fond (≥ 1500 mg/jour) et ont été répartis au hasard dans chaque strate pour recevoir FORXIGA à 10 mg et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ou un placebo et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour. On a procédé à une analyse des paramètres d'évaluation pour FORXIGA à 10 mg comparativement au placebo pour le groupe complet de l'étude (sitagliptine avec et sans metformine) et pour chaque strate (sitagliptine seule ou sitagliptine avec metformine).

Comme l'indique le [tableau 16](#), le traitement par FORXIGA à 10 mg pour le groupe complet de l'étude (sitagliptine avec et sans metformine) et pour chaque strate (sitagliptine seule ou sitagliptine avec metformine) a procuré des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24.

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec la sitagliptine avec ou sans metformine (ensemble intégral des données et strate avec ou sans metformine)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine + ou – Met n = 223 [†]	Placebo + Sitagliptine + ou – Met n = 224 [†]	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine n = 110 [†]	Placebo + Sitagliptine n = 111 [†]	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine + Met n = 113 [†]	Placebo + Sitagliptine + Met n = 113 [†]
Taux HbA_{1c} (%)	n = 223	n = 223	n = 110	n = 110	n = 113	n = 113
Valeur moyenne au départ	7,90	7,97	7,99	8,07	7,80	7,87
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,45	0,04	-0,47	0,10	-0,43	-0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,48 [§] (-0,62; -0,34)		-0,56 [§] (-0,79; -0,34)		-0,40 [§] (-0,58; -0,23)	

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec la sitagliptine avec ou sans metformine (ensemble intégral des données et strate avec ou sans metformine)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine + ou – Met n = 223 [†]	Placebo + Sitagliptine + ou – Met n = 224 [†]	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine n = 110 [†]	Placebo + Sitagliptine n = 111 [†]	FORXIGA à 10 mg + Sitagliptine + Met n = 113 [†]	Placebo + Sitagliptine + Met n = 113 [†]
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 222	n = 222	n = 110	n = 110	n = 112	n = 112
Valeur moyenne au départ	8,97	9,05	8,73	8,96	9,21	9,14
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée [‡])	-1,34	0,21	-1,22	0,26	-1,45	0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,55 [§] (-1,91; -1,19)		-1,47 [§] (-2,01; -0,94)		-1,62 [§] (-2,11; -1,13)	
Poids corporel (kg)	n = 223	n = 224	n = 110	n = 111	n = 113	n = 113
Valeur moyenne au départ	91,02	89,23	88,01	84,20	93,95	94,17
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,14	-0,26	-1,91	-0,06	-2,35	-0,47
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,89 [§] (-2,37; -1,40)		-1,85 [§] (-2,47; -1,23)		-1,87 [§] (-2,61; -1,13)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

Ajout à l'insuline en traitement d'association (étude 7)

Des patients atteints de diabète type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7,5 % et ≤ 10,5 %) ont été répartis au hasard dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer FORXIGA en traitement d'appoint à l'insuline. Les patients qui suivaient une insulinothérapie stable depuis au moins 8 semaines, avec une dose moyenne d'insuline injectable d'au moins 30 UI par jour, et qui recevaient au maximum deux antidiabétiques oraux ont été répartis au hasard après avoir participé à une

période de recrutement de 2 semaines pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, FORXIGA à 5 mg ou à 10 mg ou un placebo en plus de la dose d'insuline et des autres antidiabétiques oraux qu'ils recevaient, le cas échéant. Les patients ont été stratifiés selon la présence ou l'absence de traitement de fond par des antidiabétiques oraux. L'augmentation ou la diminution de la dose d'insuline n'était permise que pendant la phase de traitement chez les patients qui n'atteignaient pas des objectifs glycémiques précis. Les sujets prenant de la metformine devaient recevoir ≥ 1500 mg/jour.

Dans cette étude, 50 % des patients (n = 392) recevaient de l'insuline en monothérapie au départ, tandis que 50 % recevaient un ou deux antidiabétiques oraux en plus de l'insuline. De ces derniers, 80 % (n = 319) recevaient déjà de l'insuline et de la metformine en bithérapie comme traitement de fond. Le nombre de patients recevant d'autres associations d'antidiabétiques oraux était insuffisant aux fins d'évaluation. Par conséquent, l'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée. Dans l'ensemble de l'échantillon de patients, 48 % prenaient de l'insuline à doses variables et de l'insuline basale, 35 % prenaient de l'insuline à doses variables seulement et 17 % prenaient de l'insuline basale. Environ 88 % des patients se sont rendus au terme de 24 semaines. À la semaine 24, FORXIGA à 5 mg et à 10 mg avait entraîné une réduction significative du taux d'HbA_{1c} et de la dose moyenne d'insuline ainsi qu'une réduction significative du poids corporel, comparativement au placebo (tableau 17); l'effet de FORXIGA sur le taux d'HbA_{1c} était semblable chez les patients des deux strates.

Tableau 17 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux^{§§}

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg + insuline n = 211 [†]	FORXIGA 10 mg + insuline n = 194 [†]	Placebo + insuline n = 193 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)			
Valeur moyenne au départ	8,61	8,58	8,46
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,82	-0,90	-0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,52 [§] (-0,66; -0,38)	-0,60 [§] (-0,74; -0,45)	
Glycémie à jeun (mmol/L)			
Valeur moyenne au départ	10,3	9,6	9,4
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,0	-1,2	0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,2 (-1,7; -0,7)	-1,4 [§] (-1,9; -0,9)	
Poids corporel (kg)			
Valeur moyenne au départ	93,20	94,63	94,21

Tableau 17 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur FORXIGA en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux^{§§}

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 5 mg + insuline n = 211 [†]	FORXIGA 10 mg + insuline n = 194 [†]	Placebo + insuline n = 193 [†]
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,98	-1,67	0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,00 [§] (-1,50; -0,50)	-1,68 [§] (-2,19; -1,18)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] Valeur p < 0,0001 vs placebo.

^{§§} L'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée.

Issues cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 (étude 8)

L'étude DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et dictée par les événements visant à évaluer l'effet de FORXIGA par rapport à celui du placebo sur les issues CV lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond actuel chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie. L'évaluation devait se faire en deux étapes. Premièrement, on a mesuré la non-infériorité entre FORXIGA et le placebo en rapport avec le principal critère d'évaluation de l'innocuité composé des décès d'origine CV, des cas d'infarctus du myocarde (IM) et des cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, qui sont appelés des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM). Si une non-infériorité en rapport avec les ECVM était démontrée, l'étude testait ensuite en parallèle la supériorité en rapport avec les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit les ECVM et le critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire².

Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et présentaient soit plusieurs facteurs de risque (au moins deux autres facteurs de risque CV [être âgé de ≥ 55 ans chez les hommes ou de ≥ 60 ans chez les femmes, et au moins un parmi les suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actuel]) sans n'avoir jamais subi d'événement CV au départ (prévention primaire), soit une maladie CV établie (prévention secondaire). L'étude DECLARE-TIMI 58 a été conçue de manière à assurer l'inclusion d'un large éventail de patients. Les traitements

² Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité peuvent être utilisés lorsque l'un ou l'autre de ces critères d'évaluation permet, par ses résultats favorables, de conclure à l'efficacité. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été évalués de façon indépendante et en parallèle. Pour limiter l'erreur de type 1, le risque a été réparti entre les deux principaux critères d'évaluation.

concomitants pour le diabète et l'athérosclérose pouvaient être ajustés à la discrétion des chercheurs, conformément à la norme de soins pour ces maladies.

Sur 17 160 patients répartis au hasard, 10 186 (59,4 %) n'avaient pas de maladie CV établie et 6974 (40,6 %) en avaient une. Au total, 8582 patients ont été répartis au hasard pour recevoir FORXIGA à 10 mg et 8578, un placebo; les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 4,1 ans. Dans l'étude, 98,5 % des sujets ont participé à celle-ci jusqu'à la fin, le statut vital de 99,3 % des sujets était connu, et 13 181 sujets (76,8 %) prenaient toujours le médicament à l'étude à la fin de celle-ci.

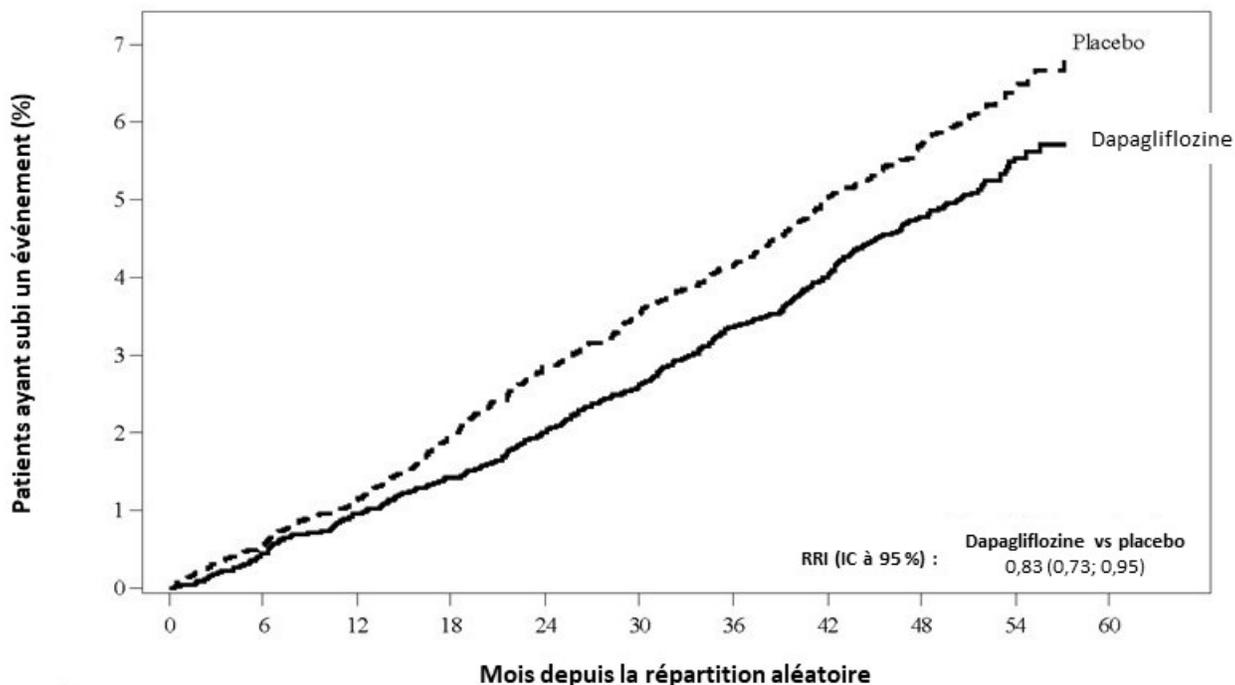
L'âge moyen des patients de l'étude était de 63,9 ans, 37,4 % étaient des femmes, 79,6 % étaient de race blanche, 3,5 % de race noire ou afro-américaine et 13,4 % étaient d'origine asiatique. Environ 46 % des patients traités par FORXIGA étaient âgés de 65 ans ou plus et 6,3 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 22,4 % étaient atteints de diabète depuis ≤ 5 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,3 % et l'IMC moyen se montait à 32,0 kg/m². Au départ, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le TFG_e moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² et 45,1 % avaient un TFG_e ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m². Au départ, 30,3 % des patients présentaient une microalbuminurie ou une macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 30 à ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98,1 %) prenaient un ou plusieurs antidiabétiques au départ. Au total, 82,0 % des patients étaient traités par la metformine, 40,9 % par l'insuline, 42,7 % par une sulfonyleurée, 16,8 % par un inhibiteur de la DPP-4 et 4,4 % par un agoniste des récepteurs du GLP-1. Environ 81,3 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, 75,0 % par des statines, 61,1 % par des antiplaquettaires, 55,5 % par l'acide acétylsalicylique, 52,6 % par des bêta-bloquants, 34,9 % par des bloqueurs des canaux calciques, 22,0 % par des diurétiques thiazidiques et 10,5 % par des diurétiques de l'anse.

Les résultats ont montré l'innocuité de FORXIGA sur le plan CV (évaluée selon une marge de non-infériorité de 1,3 par rapport au placebo pour le critère composé de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC ischémique [ECVM]; test unilatéral, $p < 0,001$).

FORXIGA s'est révélé supérieur au placebo dans la réduction de l'incidence du principal critère d'évaluation composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine CV, correspondant à une réduction de 17 % du risque (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,73; 0,95]; $p = 0,005$) (figure 1). Les analyses des composants individuels de ce critère indiquent que la différence dans l'effet du traitement était due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73 [IC à 95 % : 0,61; 0,88]) et qu'il n'y avait pas de différence claire dans les décès d'origine CV (RRI : 0,98 [IC à 95 % : 0,82; 1,17]) (figure 2).

Figure 1

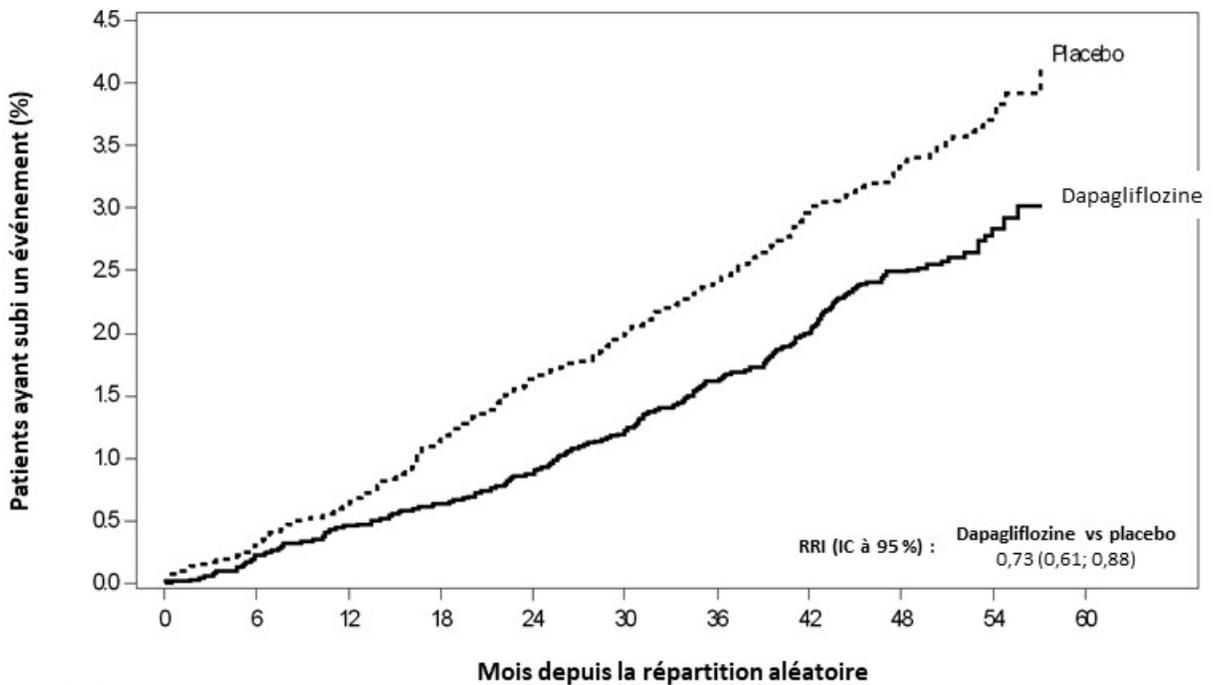
Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire dans l'étude DECLARE-TIMI 58



	Mois depuis la répartition aléatoire										
Patients à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine :	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626	
Placebo :	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
 IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Figure 2 Temps écoulé avant la survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude DECLARE-TIMI 58

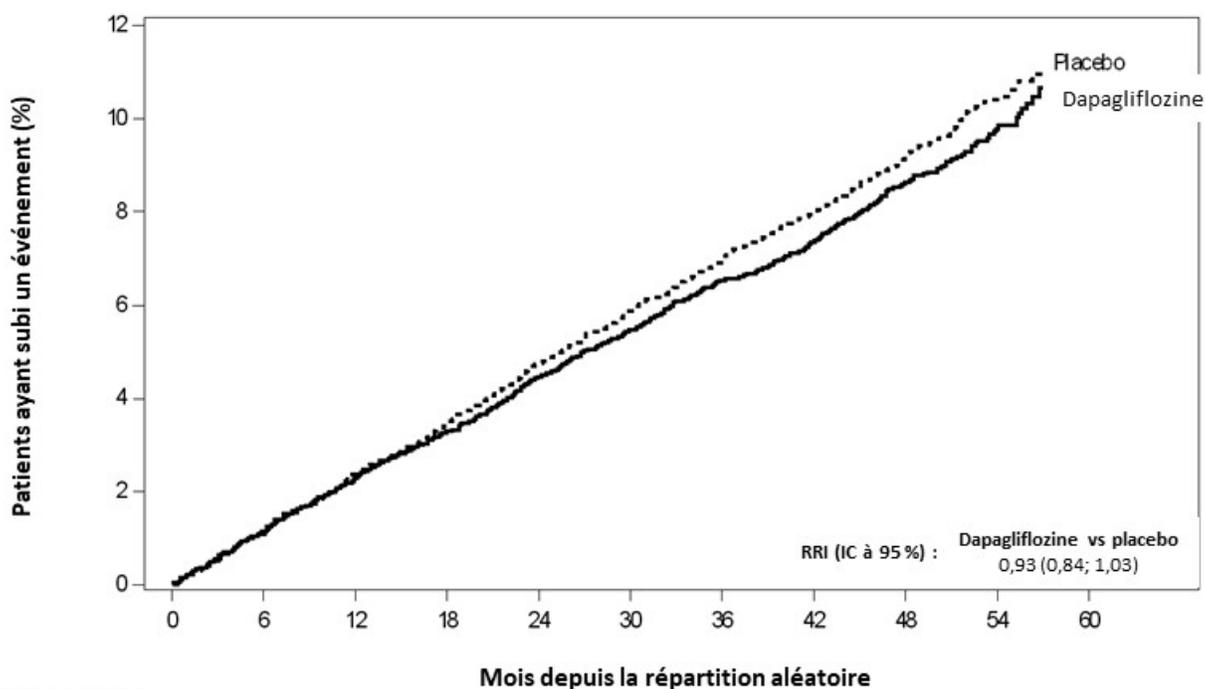


Patients à risque		Mois depuis la répartition aléatoire									
Dapagliflozine :	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626	
Placebo :	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572	

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

La supériorité de FORXIGA par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les ECVM (RRI = 0,93 [IC à 95 % : 0,84; 1,03]; p = 0,172) (figure 3, tableau 18)). Les analyses des composants individuels des ECVM indiquent que l'incidence des IM était numériquement plus faible dans le groupe sous dapagliflozine que dans le groupe sous placebo (RRI = 0,89 [IC à 95 % : 0,77; 1,01]), sans aucune différence claire observée pour les décès d'origine CV ou les AVC ischémiques.

Figure 3 Temps écoulé avant la survenue d'un premier ECVM dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Patients à risque		Mois depuis la répartition aléatoire										
		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine :		8582	8466	8303	8166	8017	7873	7708	7237	5225	1548	
Placebo :		8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158	1501	

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
 IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés (temps écoulé avant la survenue de la première diminution du TFGe confirmée et soutenue, néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV) et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

Tableau 18 Effets du traitement sur les critères d'évaluation composés* et leurs composants dans l'étude DECLARE

Paramètre d'efficacité	Patients ayant subi un événement, n (%)		RRI (IC à 95 %)†	Valeur p‡
	FORXIGA à 10 mg n = 8582	Placebo n = 8578		
Critère composé : hospitalisation pour IC, décès d'origine CV	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Hospitalisation pour IC§	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	< 0,001
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Critère composé : décès d'origine CV, IM ou AVC ischémique	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Infarctus du myocarde§	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
AVC ischémique§	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Critère d'évaluation rénal composé§§	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	
Mortalité toutes causes confondues	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; hospitalisation pour IC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients; RRI = rapport des risques instantanés; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé.

* Ensemble d'analyse intégral.

† Le RRI, l'IC et les valeurs p pour chaque paramètre d'efficacité calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox (test de Wald) évaluant le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement, stratifié selon la valeur initiale du risque CV et la présence ou l'absence d'hématurie. Les modalités de traitement étaient prises en compte dans ce modèle.

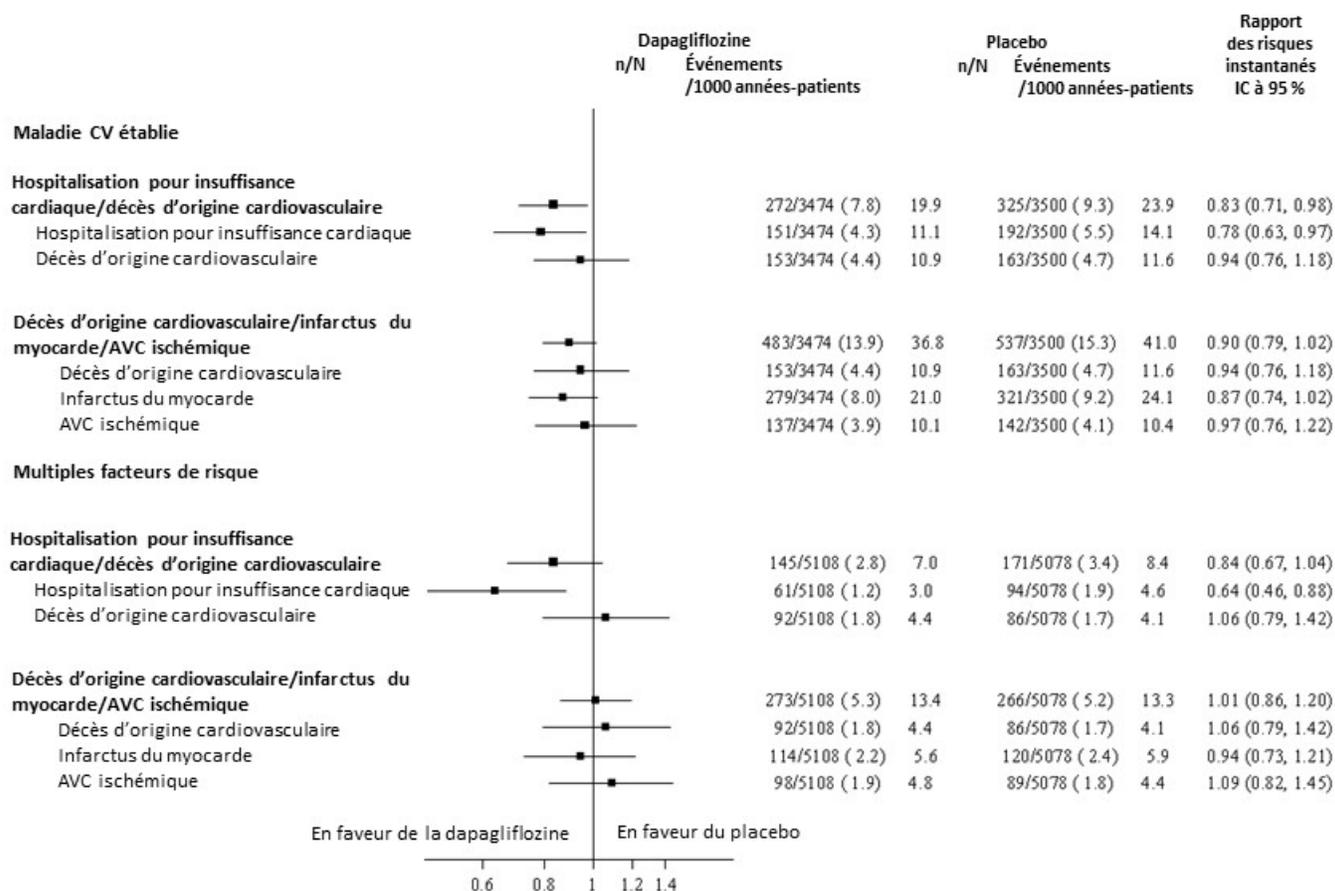
‡ La supériorité par rapport au placebo à l'égard de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine CV et la supériorité par rapport au placebo à l'égard des ECVM ont été vérifiées en parallèle à la suite de la procédure de test fermé au niveau $\alpha = 0,0231$ (valeur bilatérale). Étant donné que le critère composé de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du décès d'origine CV était statistiquement significatif, la valeur α complète a été reprise pour vérifier les ECVM au niveau $\alpha = 0,0462$ (valeur bilatérale). Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

§ Les composants des critères d'évaluation composés étaient des variables exploratoires.

§§ Diminution confirmée et soutenue de ≥ 40 % du TFGe jusqu'à < 60 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, diminution confirmée et soutenue du TFGe < 15 mL/min/1,73 m²), décès d'origine rénale ou CV.

Les patients de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été stratifiés selon la catégorie de risque CV (facteurs de risque CV ou maladie CV établie). Le bienfait de FORXIGA par rapport au placebo dans la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observé chez des patients atteints ou non d'une maladie CV établie (figure 4) et ce bienfait a également été observé dans les principaux sous-groupes formés selon l'âge (> 65 ans et ≥ 65 ans, et < 75 ans et ≥ 75 ans), le sexe, la fonction rénale (TFGe) et la région. On observe une tendance associée à un effet de la dapagliflozine sur les ECVM chez les patients présentant une maladie CV établie au départ et à des résultats neutres chez les patients ayant des facteurs de risque CV (figure 4).

Figure 4 Issues cardiovasculaires chez les patients atteints ou non d'une maladie CV établie dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement a été analysé au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox.
IC = intervalle de confiance.

Autres études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités en vue d'atteindre l'équilibre glycémique

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale

Insuffisance rénale légère (TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) :

L'efficacité a été évaluée dans une analyse groupée de neuf études cliniques regroupant 2226 patients atteints d'insuffisance rénale légère. La variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines étaient de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour FORXIGA à 5 mg (n = 545) et de -1,03 % et -0,54 %, respectivement, pour FORXIGA à 10 mg (n = 562). Le profil d'innocuité des patients atteints d'insuffisance rénale légère est semblable à celui de la population générale.

L'efficacité de FORXIGA a été évaluée dans deux études menées expressément auprès de patients atteints d'insuffisance rénale modérée et dans une analyse de données groupées.

Insuffisance rénale modérée – Néphropathie chronique de stade 3A (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²) :

L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude menée expressément auprès de patients diabétiques ayant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et dont l'équilibre glycémique était inadéquat. Dans un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, un total de 321 patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² (insuffisance rénale modérée – sous-groupe présentant une néphropathie chronique de stade 3A), dont l'équilibre glycémique était inadéquat, ont été traités par FORXIGA à 10 mg ou ont reçu un placebo. À la semaine 24, FORXIGA à 10 mg (n = 159) a entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel, comparativement au placebo (n = 161) ([tableau 19](#)).

Tableau 19 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur le traitement par FORXIGA réalisée auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée (néphropathie chronique de stade 3A, TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 10 mg n = 159	Placebo n = 161
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur moyenne au départ	8,35	8,03
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée*)	-0,37 [§]	-0,03
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée*) (IC à 95 %)	-0,34 [§] (-0,53; -0,15)	
Poids corporel (kg)		
Valeur moyenne au départ	92,51	88,30

Tableau 19 Résultats de l'étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur le traitement par FORXIGA réalisée auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée (néphropathie chronique de stade 3A, TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²)

Paramètre d'efficacité	FORXIGA 10 mg n = 159	Placebo n = 161
% de variation par rapport au départ (moyenne ajustée *)	-3,42 [§]	-2,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée *) (IC à 95 %)	-1,43 [§] (-2,15; -0,69)	

* Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,001.

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

L'efficacité de FORXIGA a été évaluée dans une étude menée auprès de 252 patients diabétiques ayant un TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m². Le traitement par FORXIGA n'a pas procuré une variation significative du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo dans l'ensemble de la population à l'étude à 24 semaines. Dans une analyse additionnelle du sous-groupe présentant une néphropathie chronique de stade 3A (TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,3 m²), FORXIGA à 5 mg (n = 35) a entraîné une variation moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines de -0,37 % (IC à 95 % : -0,83; 0,10) et FORXIGA à 10 mg (n = 32) a entraîné une variation moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines de -0,33 % (IC à 95 % : -0,80; 0,14).

L'efficacité chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée a été évaluée dans une analyse groupée de neuf études cliniques (366 patients, dont 87 % avaient un TFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²); cet ensemble ne comprenait pas les deux études menées expressément auprès de patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale modérée. La variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ et la réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} corrigée selon le placebo à 24 semaines étaient respectivement de -0,71 % (IC à 95 % : -0,89; -0,53) et de -0,23 % (IC à 95 % : -0,47; 0,02) pour FORXIGA à 5 mg (n = 102) et de -0,87 % (IC à 95 % : -1,07; -0,68) et de -0,39 % (IC à 95 % : -0,65; -0,14) pour FORXIGA à 10 mg (n = 85).

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires

Dans deux études contrôlées par placebo de 24 semaines suivies d'une période de prolongation de 80 semaines, 1876 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir FORXIGA à 10 mg (n = 935) ou un placebo (n = 941).

Les patients présentaient une maladie cardiovasculaire établie et un équilibre glycémique inadéquat (taux d'HbA_{1c} $\geq 7,0$ % et $\leq 10,0$ %), malgré un traitement stable par des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Quatre-vingt-seize pour cent des patients traités par FORXIGA à 10 mg étaient atteints d'hypertension au départ et les événements CV admissibles les plus fréquents étaient la coronaropathie (76 %) et l'AVC (20 %). Environ 19 % des patients ont reçu des diurétiques de l'anse pendant les études et 14 % présentaient une insuffisance

cardiaque congestive (classe III de la NYHA chez 1 %). Environ 37 % des patients ont reçu de la metformine et un antidiabétique oral additionnel (sulfonylurée, thiazolidinedione, inhibiteur de la DPP-4 ou autre antidiabétique oral avec ou sans insuline au début de l'étude), 38 % ont reçu de l'insuline et au moins un antidiabétique oral et 18 % ont reçu de l'insuline seule.

Dans les deux études, à la semaine 24, FORXIGA à 10 mg a produit une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (tableau 20). Des réductions significatives du poids corporel et de la TAS en position assise ont également été observées chez les patients traités par FORXIGA à 10 mg comparativement au placebo. Dans les deux études, les réductions du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel se sont généralement maintenues jusqu'aux semaines 52 et 104.

Tableau 20 Résultats à la semaine 24 (RADO^{*}) de deux études contrôlées par placebo comparant FORXIGA à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

Paramètre d'efficacité	Étude 8 (D1690C00018)		Étude 9 (D1690C00019)	
	FORXIGA 10 mg + traitement habituel n = 455 [†]	Placebo + traitement habituel n = 459 [†]	FORXIGA 10 mg + traitement habituel n = 480 [†]	Placebo + traitement habituel n = 482 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur moyenne au départ	8,18	8,08	8,04	8,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,38	0,08	-0,33	0,07
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,46 [§] (-0,56; -0,37)		-0,40 [§] (-0,50; -0,30)	
Poids corporel (kg)				
Valeur moyenne au départ	92,63	93,59	94,53	93,22
Variation par rapport au départ (valeur ajustée en % [‡])	-2,56	-0,30	-2,53	-0,61
Écart par rapport au placebo (valeur ajustée en % [‡]) (IC à 95 %)	-2,27 [§] (-2,64; -1,89)		-1,93 [§] (-2,31; -1,54)	

* RADO : report en aval de la dernière observation

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001.

Tension artérielle

À la semaine 24, dans 11 études cliniques, le traitement par FORXIGA à 10 mg a réduit la tension artérielle systolique corrigée selon le placebo en moyenne de -1,3 à -5,3 mm Hg par rapport au départ dans toutes les études portant sur la monothérapie et toutes les études contrôlées par placebo sur les traitements d'association.

Densité minérale osseuse et composition corporelle des patients atteints de diabète de type 2

Dans une étude de 24 semaines (n = 182), on a observé une plus forte réduction du poids corporel entre le début et la semaine 24 chez les patients prenant FORXIGA à 10 mg et de la metformine (-2,96 kg) que chez ceux qui recevaient un placebo et de la metformine (-0,88 kg), ainsi qu'une interaction importante avec le sexe (plus grande perte pondérale chez les hommes [-2,76 kg] que chez les femmes [-1,22 kg]). La variation de la masse grasse totale du corps entre le début et la semaine 24 a été de -2,22 kg sous FORXIGA et de -0,74 kg sous placebo, la réduction en pourcentage de la masse grasse totale entre le début et la semaine 24 atteignant 1 % dans le groupe traité par la dapagliflozine tandis qu'il y a eu peu de changement dans le groupe recevant le placebo, selon l'évaluation par absorptiométrie à rayons X en biénergie (DEXA).

Dans une prolongation de cette étude jusqu'à la semaine 102, aucune variation de la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire, le col du fémur ou la hanche totale n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe de traitement (diminution moyenne < 0,5 % par rapport au départ dans toutes les régions anatomiques).

Étude clinique menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (étude 9)

L'étude DAPA-HF (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure) était une étude internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe fonctionnelle II à IV de la New York Heart Association [NYHA]) ayant une fraction d'éjection réduite (fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] \leq 40 %) pour comparer l'effet de FORXIGA à celui d'un placebo, lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond de référence, sur la fréquence des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations à l'urgence liées à l'insuffisance cardiaque.

Parmi les 4744 patients, 2373 ont été répartis au hasard pour recevoir FORXIGA à 10 mg et 2371, un placebo; ces patients ont été suivis pendant une période médiane de 18 mois. L'âge moyen des patients de l'étude était de 66 ans (36 % des patients avaient entre 66 et 75 ans et 21 % avaient plus de 75 ans); 77 % des patients étaient de sexe masculin, 70 % de race blanche, 5 % de race noire ou afro-américaine et 24 % d'origine asiatique.

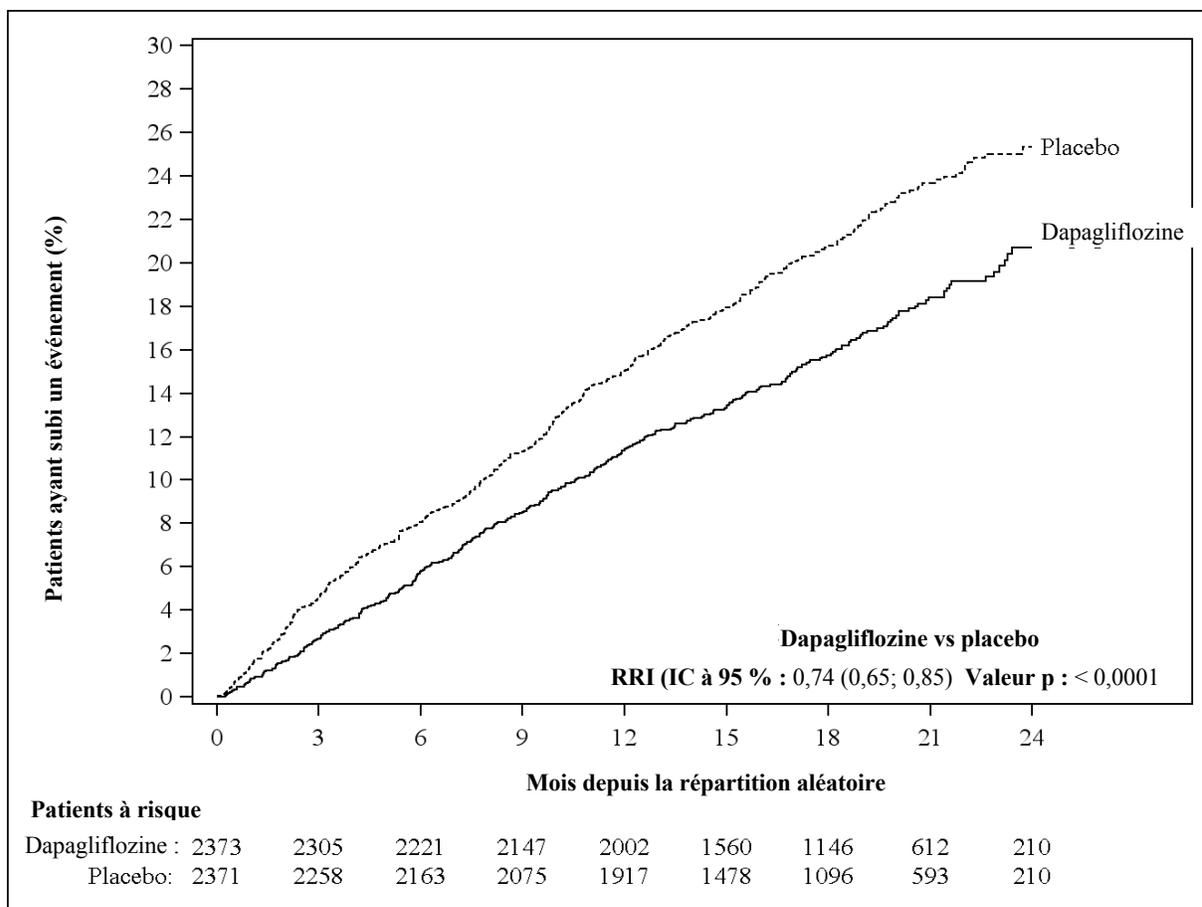
Au départ, 67,5 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe II de la NYHA, 31,6 %, de classe III et 0,9 %, de classe IV; la FEVG médiane était de 32 %. Au total, 42 % des patients de chaque groupe de traitement présentaient des antécédents de diabète de type 2 auxquels se sont ajoutés 3 % des patients de chaque groupe qui avaient été classés comme atteints de diabète de type 2 en raison d'un taux d'HbA_{1c} \geq 6,5 % au moment de l'inscription et de la répartition aléatoire.

Au départ, tous les patients recevaient le traitement de référence. Au total, 94 % des patients recevaient un IECA, un ARA ou un inhibiteur des récepteurs de l'angiotensine et de la néprilysine (IRAN, 11 %), 96 %, un bêta-bloquant, 71 %, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM), 93 %, un diurétique et 26 % portaient un dispositif implantable.

Les patients ayant un TFG_e \geq 30 mL/min/1,73 m² au moment de l'inscription ont été inclus dans l'étude. Le TFG_e moyen était de 66 mL/min/1,73 m²; 41 % des patients avaient un TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² et 15 %, un TFG_e < 45 mL/min/1,73 m².

FORXIGA a entraîné une réduction statistiquement significative de la fréquence des événements du critère d'évaluation principal composé des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo (RRI : 0,74 [IC à 95 % : 0,65 à 0,85]; p < 0,0001). Les courbes des événements survenus dans les groupes FORXIGA et placebo se sont séparées très tôt et ont continué de diverger pendant toute la période de l'étude ([figure 5](#)).

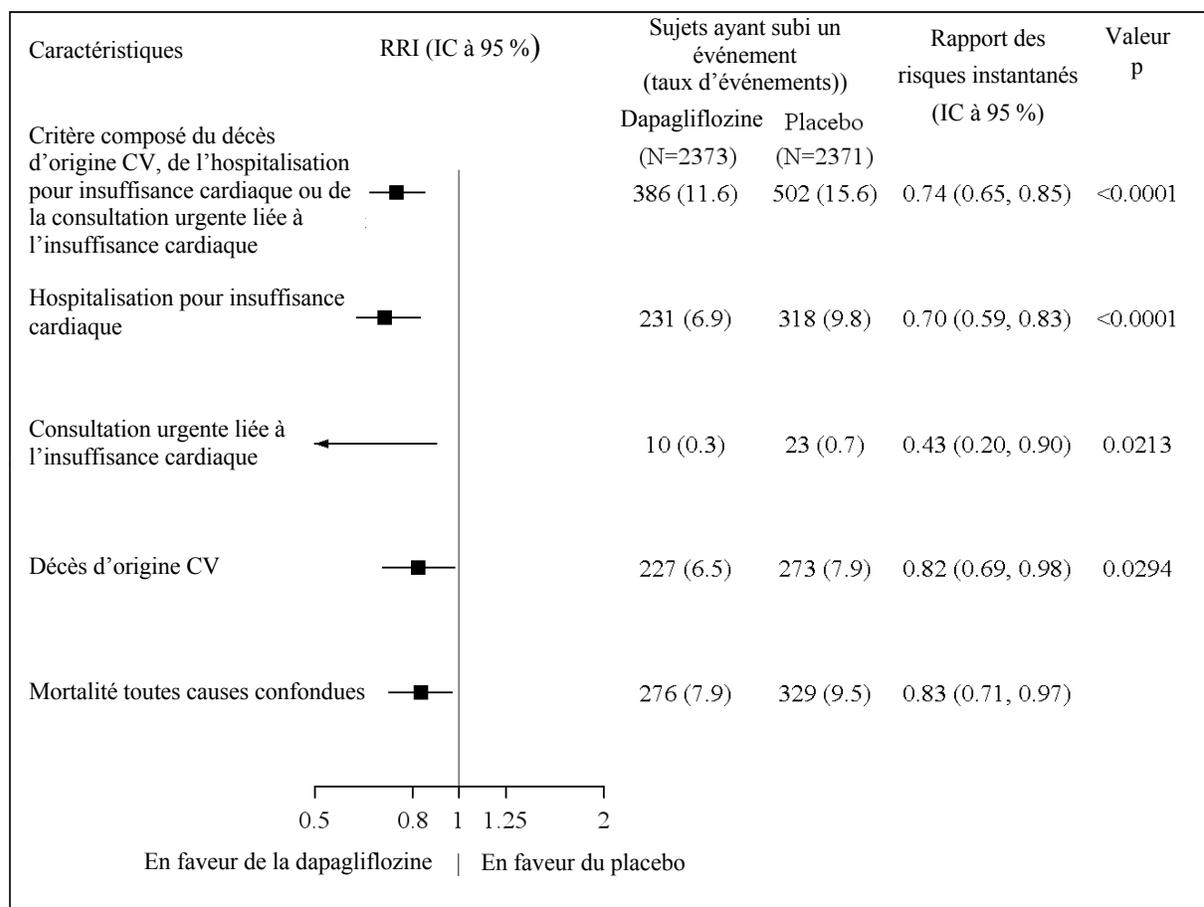
Figure 5 Temps écoulé avant la survenue du premier événement du critère composé des décès d'origine CV, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque



Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale). Le terme « Patients à risque » désigne le nombre de patients à risque au début de la période.

Chacun des trois composants du critère d'évaluation principal a contribué à l'effet du traitement (figure 6). Il y a eu peu de consultations urgentes liées à l'insuffisance cardiaque. FORXIGA a également réduit la fréquence des décès d'origine CV et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,75 [IC à 95 % : 0,65 à 0,85]; p < 0,0001).

Figure 6 Effets du traitement sur les événements du critère d'évaluation principal et sur chacun de ses composants



Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).

Le nombre de premiers événements des composants du critère principal est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.

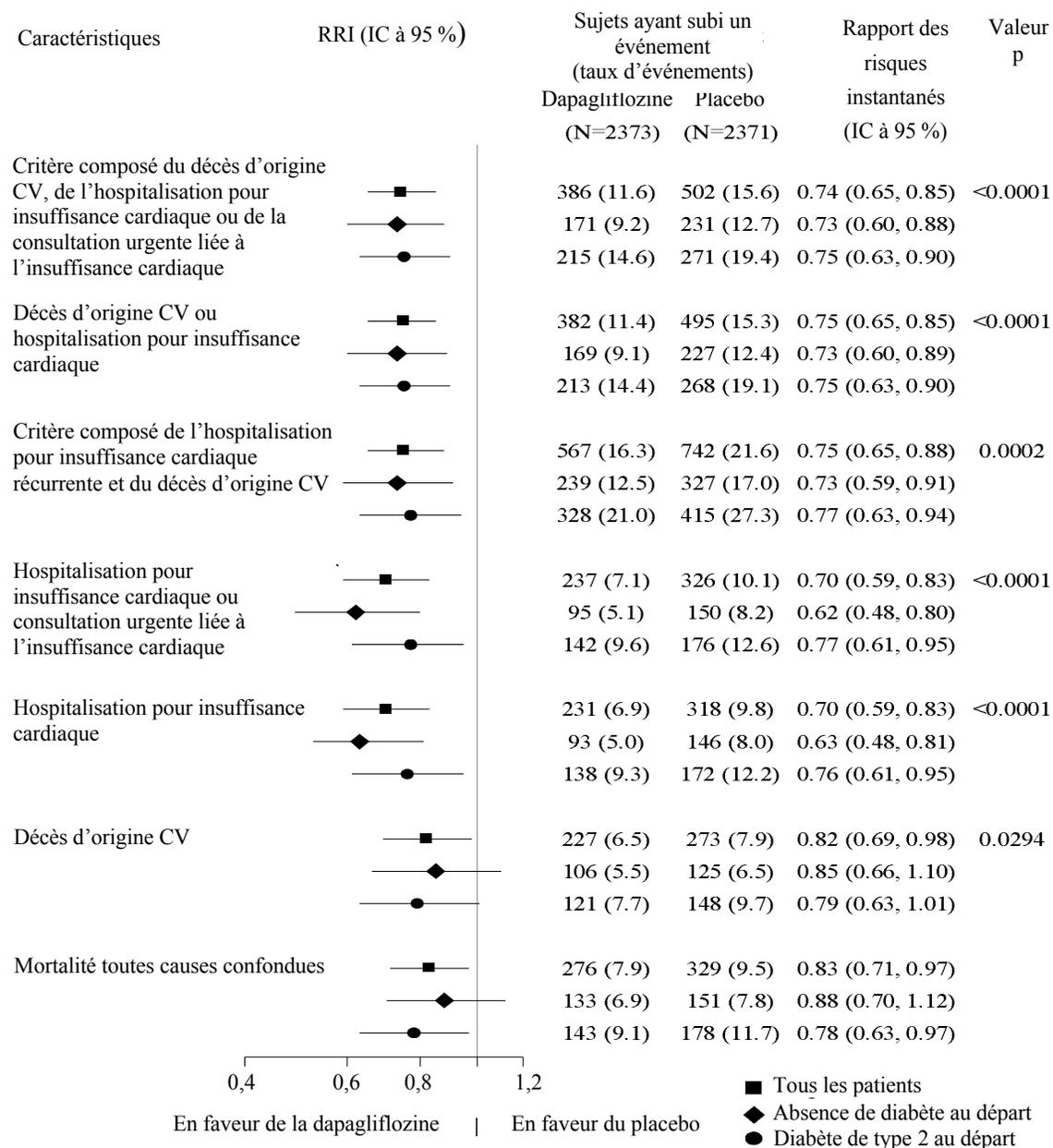
Le taux d'événements correspond au nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi. Les valeurs p des composants individuels sont nominales.

La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo quant aux critères d'évaluation secondaires a été testée en utilisant une méthode d'analyse hiérarchique. Comme le critère rénal composé, qui précédait la mortalité toutes causes confondues dans la séquence d'analyse, n'était pas statistiquement significatif, la mortalité toutes causes confondues n'a pas été incluse dans les analyses de confirmation.

FORXIGA a également réduit le nombre total d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque (première et récurrentes) et de décès d'origine CV; 567 événements se sont produits dans le groupe FORXIGA comparativement à 742 dans le groupe placebo (rapport des taux : 0,75 [IC à 95 % : 0,65 à 0,88]; p = 0,0002).

Les bienfaits thérapeutiques de FORXIGA ont été observés chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, tant chez ceux qui étaient atteints de diabète de type 2 que chez les sujets non diabétiques (figure 7).

Figure 7 Effets du traitement chez l'ensemble des patients, les patients atteints de diabète de type 2 et les patients non diabétiques



Une consultation urgente liée à l'insuffisance cardiaque a été définie comme une évaluation urgente et imprévue par un médecin, p. ex. dans un service des urgences, qui a nécessité un traitement en raison de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (autre qu'une simple augmentation de la dose de diurétiques par voie orale).

Dans le cas du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque récurrente et des décès d'origine CV, les paramètres présentés sont le rapport des taux et le nombre d'événements au lieu du rapport des risques instantanés et du nombre de sujets ayant subi un événement.

Le nombre de premiers événements des composants du critère principal est le nombre réel de premiers événements de chaque composant et ne correspond pas au nombre total d'événements du critère d'évaluation composé.

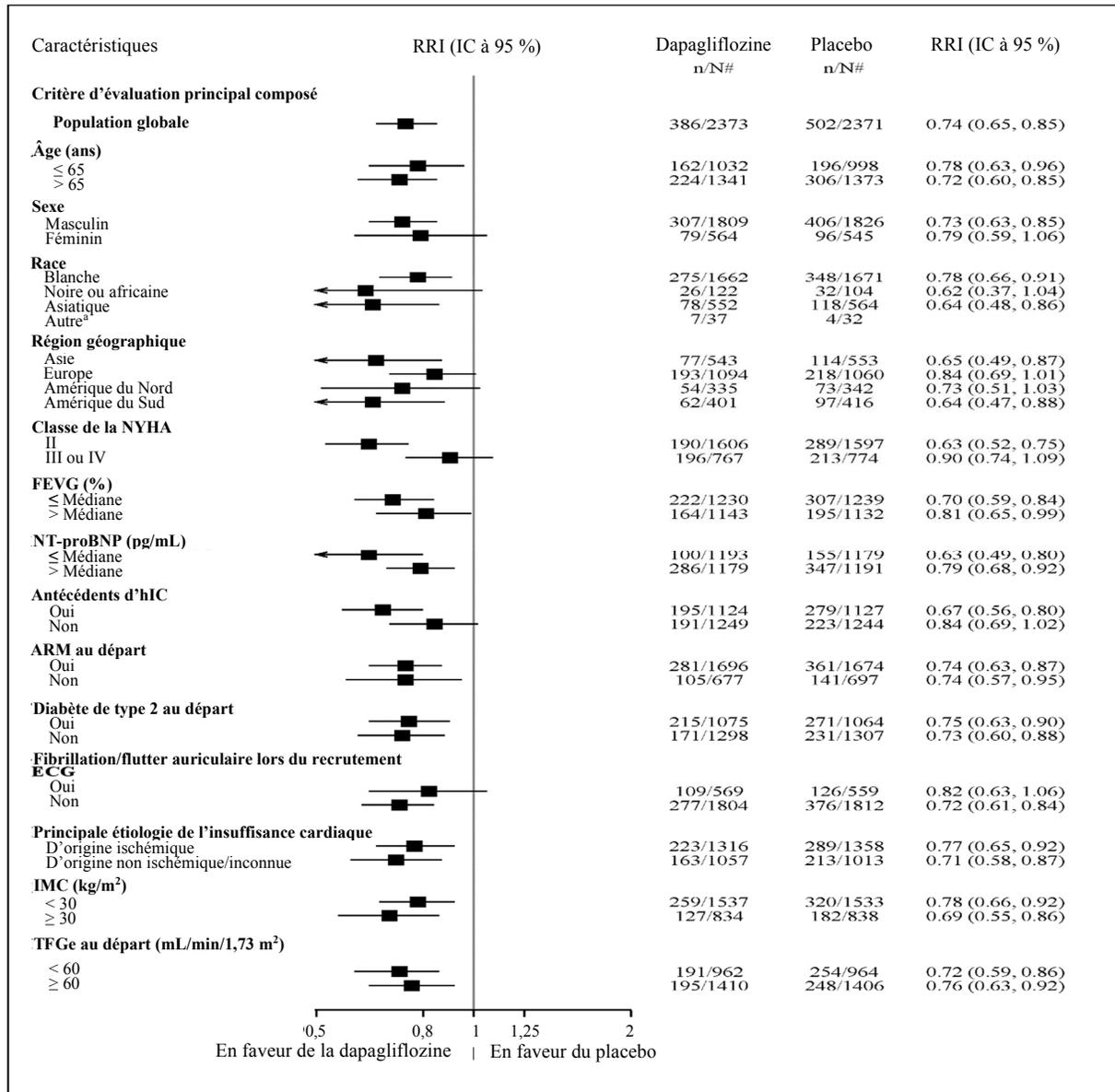
Le taux d'événements correspond au nombre de sujets ayant subi un événement par 100 années-patients de suivi, ou, dans le cas du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque récurrente et des décès d'origine CV, au nombre moyen d'événements par 100 années-patients.

Les valeurs p des composants du critère d'évaluation principal composé sont nominales.

La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo quant au critère d'évaluation secondaire a été testée en utilisant une méthode d'analyse hiérarchique. Comme le critère rénal composé, qui précédait la mortalité toutes causes confondues dans la séquence d'analyse, n'était pas statistiquement significatif, la mortalité toutes causes confondues n'a pas été incluse dans les analyses de confirmation.

Les bienfaits thérapeutiques de FORXIGA par rapport au placebo sur les événements du critère d'évaluation principal ont aussi été observés dans d'autres sous-groupes importants ([figure 8](#)).

Figure 8 Effets du traitement sur le critère d'évaluation principal composé par sous-groupes



^aLes estimations du rapport des risques instantanés ne sont pas présentées pour les sous-groupes dans lesquels moins de 15 événements se sont produits chez l'ensemble des patients des deux groupes.

n/N# Nombre de sujets ayant subi un événement/nombre de sujets dans le sous-groupe.

NT-proBNP = fragment N-terminal du propeptide natriurétique de type B; hIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque. ARM = antagoniste des récepteurs muscariniques; NYHA = New York Heart Association; FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche; ECG = électrocardiographie; IMC = indice de masse corporelle; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé; RRI = rapport des risques instantanés; IC= intervalle de confiance.

Résultats rapportés par les patients – Symptômes d’insuffisance cardiaque

L’effet du traitement par FORXIGA sur les symptômes d’insuffisance cardiaque a été évalué au moyen du score total des symptômes au *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* (STS-KCCQ), qui permet de quantifier la fréquence et l’intensité des symptômes d’insuffisance cardiaque, notamment la fatigue, l’œdème périphérique, la dyspnée et l’orthopnée. Les scores vont de 0 à 100, les plus élevés reflétant un meilleur état de santé.

Le traitement par FORXIGA a procuré des bienfaits statistiquement significatifs et cliniquement pertinents comparativement au placebo en ce qui a trait aux symptômes d’insuffisance cardiaque comme en témoigne la variation entre le début et le 8^e mois du STS-KCCQ (rapport de supériorité [*win ratio*] : 1,18 [IC à 95 % : 1,11 à 1,26]; $p < 0,0001$). La fréquence et l’intensité des symptômes ont tous les deux contribué aux résultats. Des bienfaits ont été observés à la fois dans l’atténuation des symptômes d’insuffisance cardiaque et dans la prévention de l’aggravation de ces symptômes.

Dans les analyses des patients ayant répondu au traitement, la proportion de ceux qui ont connu une amélioration cliniquement importante du STS-KCCQ entre le début et le 8^e mois, définie comme une différence de 5 points ou plus, a été plus élevée dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (risque relatif approché [RRA] : 1,15; IC à 95 % : 1,08 à 1,23). La proportion de patients qui ont connu une aggravation cliniquement importante, définie comme une différence de 5 points ou plus, a été moins élevée dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo (RRA : 0,84; IC à 95 % : 0,78 à 0,90). Les bienfaits observés avec la dapagliflozine se sont maintenus lorsqu’étaient utilisés des seuils plus prudents exigeant une variation cliniquement importante d’une plus grande ampleur, soit une augmentation de 10 points (RRA : 1,15; IC à 95 % : 1,08 à 1,22), une augmentation de 15 points (RRA : 1,14; IC à 95 % : 1,07 à 1,22), ou une diminution de 10 points (RRA : 0,85; IC à 95 % : 0,79 à 0,92).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) est exprimé sélectivement dans le rein³ et il est responsable de la majeure partie de la réabsorption du glucose filtré à cet endroit. *In vitro*, la dapagliflozine est un puissant inhibiteur compétitif et réversible du SGLT2. La valeur de K_i (constante d’inhibition) de la dapagliflozine pour le SGLT2 humain est de 0,2 nM; sa sélectivité à l’égard du SGLT2 comparativement au SGLT1 humain est de 1200:1. La dapagliflozine est également hautement sélective pour le SGLT2 par rapport aux transporteurs de glucose par diffusion facilitée GLUT1, GLUT2 et GLUT4. Le principal métabolite humain de la dapagliflozine, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, est 2500 fois moins actif sur le SGLT2 et ne devrait pas exercer d’activité pharmacologique aux doses d’importance clinique. L’administration de la dapagliflozine par voie orale dans les modèles animaux normaux et diabétiques augmente l’excrétion de glucose dans l’urine et le volume urinaire. Dans les modèles animaux du diabète, la dapagliflozine réduit la glycémie et exerce des effets positifs sur la sensibilité à l’insuline et la préservation de la fonction des cellules bêta.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées

La dapagliflozine s'est révélée d'une faible toxicité aiguë. Les doses létales minimales de dapagliflozine après l'administration orale d'une dose unique étaient de 750 mg/kg chez le rat et de 3000 mg/kg chez la souris.

La dapagliflozine a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des rats pendant une période allant jusqu'à six mois à des doses ≤ 25 mg/kg/jour (jusqu'à 340 fois l'exposition humaine [ASC] à la dose maximale recommandée chez les humains [DMRH] de 10 mg/jour, entraînant une ASC de 0,465 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des doses ≤ 120 mg/kg/jour (jusqu'à 3300 fois l'exposition à la DMRH). Chez le rat, des lésions rénales (principalement dilatation des tubules corticaux, dilatation des tubules médullaires, dégénérescence, nécrose, minéralisation et hyperplasie réactive et exacerbation de la néphropathie évolutive chronique), une formation accrue d'os trabéculaire et une minéralisation des tissus (associée à l'augmentation de la calcémie) ont été observées à de fortes expositions (≥ 2100 fois la DMRH). Malgré une exposition ≥ 3200 fois l'exposition humaine à la DMRH, aucune toxicité limitant la dose ni effet toxique sur les organes cibles n'ont été mis en évidence dans l'étude de 12 mois chez le chien.

Pouvoir cancérogène

La dapagliflozine n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat à l'une ou l'autre des doses évaluées dans des études de cancérogénicité de 2 ans. Chez la souris, les doses orales étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et chez le rat, elles étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Les plus fortes doses étudiées chez les souris étaient équivalentes à des multiples d'exposition mesurée par l'ASC d'environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Dans une étude sur l'initiation et la promotion de tumeurs de la vessie d'une durée de 6 mois réalisée chez des rats traités par la dapagliflozine (7 fois la DMRH), les résultats ont montré que la dapagliflozine n'entre en jeu ni dans la promotion ni dans la progression du cancer de la vessie.

Pouvoir mutagène

La dapagliflozine a donné des résultats négatifs dans le test de mutagénicité d'Ames et des résultats positifs dans des tests de clastogénicité *in vitro*, mais seulement après activation par la fraction S9 et à des concentrations ≥ 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$. La dapagliflozine s'est révélée non clastogène *in vivo* dans une série d'études évaluant la formation de micronoyaux ou la réparation de l'ADN chez des rats à des multiples d'exposition > 2100 fois l'exposition humaine à la DMRH. Ces études, ainsi que le fait qu'aucune tumeur n'a été observée dans les études sur le pouvoir cancérogène chez le rat et la souris, appuient la conclusion que la dapagliflozine ne présente pas de risque de génotoxicité chez les humains.

Effet sur la reproduction

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, la dapagliflozine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les mâles ou les femelles traités aux multiples d'exposition allant jusqu'à 998 fois et 1708 fois la DMRH chez les mâles et les femelles, respectivement.

Effet sur le développement

Dans une étude sur la toxicité chez de jeunes animaux, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à partir du 21^e jour de la période postnatale (J21PN) jusqu'au J90PN à des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, des cas d'augmentation du poids des reins et de dilatation du bassin et des tubules rénaux ont été signalés à toutes les doses; à la plus faible dose évaluée, l'exposition des jeunes animaux était ≥ 15 fois la DMRH. La dilatation du bassin et des tubules rénaux observée chez les jeunes animaux ne s'est pas entièrement résorbée durant la période de rétablissement d'environ un mois.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal, des rates ont été traitées du 6^e jour de gestation au 21^e jour de lactation avec 1, 15 ou 75 mg/kg/jour et les petits ont été indirectement exposés au médicament *in utero* et tout au long de la lactation. Une incidence ou une gravité accrues de la dilatation du bassin rénal ont été observées chez la progéniture adulte de mères traitées, à la dose de 75 mg/kg/jour (exposition à la dapagliflozine des mères et des petits correspondant respectivement à 1415 fois et 137 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). Une diminution liée à la dose du poids des petits a été observée aux doses ≥ 15 mg/kg/jour (exposition des petits correspondant à au moins 29 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). La toxicité maternelle n'était évidente qu'à 75 mg/kg/jour et se limitait à une baisse transitoire du poids corporel et de l'alimentation au début de l'administration. La dose sans effet nocif observable (DSNEO) sur le développement était de 1 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à 19 fois la valeur chez les humains à la DMRH).

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée pendant des intervalles coïncidant avec les principales périodes de l'organogenèse chez chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez le lapin jusqu'à la dose la plus forte de 180 mg/kg/jour (184 fois la DMRH). Chez le rat, la dapagliflozine n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (1441 fois la DMRH). Les doses ≥ 150 mg/kg/jour (≥ 2344 fois la DMRH) ont été associées à une toxicité maternelle et développementale. La toxicité développementale comprenait une baisse du poids corporel des fœtus, une hausse de la létalité embryofœtale et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales et des modifications du squelette. Les malformations comprenaient des malformations des grands vaisseaux, des côtes et corps vertébraux soudés, et une duplication des manubriums et des centres sternaux. Les modifications étaient principalement des réductions de l'ossification.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Fr FORXIGA® comprimés de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre FORXIGA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur FORXIGA sont disponibles.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

RAISON D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Diabète de type 2

FORXIGA est utilisé de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2. FORXIGA peut être utilisé :

- seul, si vous ne pouvez pas prendre de la metformine, ou
- avec de la metformine, ou
- avec une sulfonylurée, ou
- avec de la metformine et une sulfonylurée, ou
- avec de la sitagliptine (avec ou sans metformine), ou
- avec de l'insuline (avec ou sans metformine).

FORXIGA peut aussi être utilisé de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice si vous êtes atteint de diabète de type 2 et présentez :

- un risque cardiovasculaire accru. Cela signifie que vous présentez des problèmes de santé ou êtes à risque d'avoir des problèmes de santé à cause de l'état de votre cœur et de vos vaisseaux sanguins. FORXIGA peut être utilisé pour réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque.

Insuffisance cardiaque

FORXIGA peut être utilisé en même temps que d'autres médicaments contre l'insuffisance cardiaque chez l'adulte lorsque le cœur est incapable de pomper le sang normalement pour :

- réduire le risque de décès d'une cause cardiovasculaire
- réduire le risque d'hospitalisation ou de visite à l'urgence en raison d'une insuffisance cardiaque.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

FORXIGA élimine l'excès de sucre de l'organisme dans l'urine et procure des bienfaits sur le plan cardiovasculaire.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas FORXIGA si vous :

- êtes allergique à la dapagliflozine ou à l'un des ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessous;
- avez le diabète de type 1 (maladie dans laquelle l'organisme ne fabrique pas d'insuline);
- êtes atteint d'acidocétose diabétique ou avez des antécédents d'acidocétose diabétique (complication du diabète);
- avez de graves problèmes de rein ou êtes sous dialyse;
- avez une maladie grave du foie;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir; on ignore si FORXIGA est nocif pour l'enfant à naître. Consultez votre médecin pour connaître la meilleure façon de maîtriser votre glycémie pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter; on ignore si FORXIGA est excrété dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter.

INGRÉDIENT MÉDICINAL

Dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté).

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Cellulose microcristalline, crospovidone, lactose anhydre, stéarate de magnésium, silice. En outre, l'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune et talc.

FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimés de 5 mg et de 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'acidocétose diabétique est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et nécessite une hospitalisation en urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant une glycémie normale ou élevée et qui étaient traités par FORXIGA et d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Certains cas ont entraîné la mort.
- Communiquez sans tarder avec un médecin et **cessez immédiatement de prendre FORXIGA** si vous présentez l'un des symptômes suivants, même si votre glycémie est normale : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.

N'utilisez pas FORXIGA si vous :

- avez une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose diabétique;
- avez le diabète de type 1.

AVANT de commencer à prendre FORXIGA, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- avez le diabète de type 1 (votre organisme ne fabrique pas d'insuline). FORXIGA ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1;
- êtes plus à risque de présenter une acidocétose diabétique, entre autres, si vous :
 - êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
 - suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides;
 - buvez de l'alcool en grande quantité;
 - avez ou avez eu des troubles du pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
 - êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie grave;
 - avez des antécédents d'acidocétose diabétique;
- avez plus de 65 ans;
- avez ou avez eu des problèmes de rein;
- avez ou avez eu une maladie du foie;
- êtes atteint d'une maladie cardiaque ou de basse tension artérielle;
- prenez un médicament pour l'hypertension (tension artérielle élevée) ou une pilule qui élimine l'eau (utilisée pour enlever l'excès d'eau de l'organisme);
- prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie tels que le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride (sulfonylurées) ou de l'insuline. La prise de FORXIGA en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- êtes atteint d'intolérance à certains sucres présents dans le lait. Les comprimés FORXIGA contiennent du lactose;
- contractez souvent des infections des voies urinaires.

L'emploi de FORXIGA n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

La prise de FORXIGA entraînera un résultat positif au test de détection de sucre (glucose) dans l'urine.

FORXIGA pourrait provoquer des changements dans la quantité de cholestérol ou de lipides dans votre sang.

FORXIGA augmente la possibilité de présenter une infection à levures du pénis ou du vagin. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant eu des infections à levures par le passé.

FORXIGA pourrait altérer la fonction rénale. Votre médecin effectuera des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de vos reins pendant que vous prenez FORXIGA.

FORXIGA pourrait entraîner une fasciite nécrosante du périnée (la région qui entoure et qui relie l'anus et les organes génitaux). Il s'agit d'une infection rare, mais grave et potentiellement mortelle qui peut toucher les hommes comme les femmes. Aussi appelée gangrène de Fournier, elle nécessite un traitement d'urgence. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez une sensibilité, une rougeur ou une enflure des organes génitaux ou dans la région située entre vos organes génitaux et votre rectum, surtout si vous avez aussi de la fièvre ou vous sentez très faible, fatigué ou inconfortable. Ce pourrait être des signes de la gangrène de Fournier.

Conduite et utilisation de machines : FORXIGA pourrait causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du médicament sur vous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec FORXIGA :

- les médicaments que vous prenez pour le diabète, en particulier les sulfonylurées ou l'insuline. Si vous prenez déjà un autre médicament pour traiter le diabète, votre taux de sucre dans le sang pourrait devenir faible (hypoglycémie). Demandez à votre médecin quelle quantité de chaque médicament vous devriez prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin.

Prenez FORXIGA :

- une fois par jour
- à n'importe quel moment de la journée
- par la bouche
- avec ou sans aliments

Avalez les comprimés entiers. Il ne faut pas couper ni diviser les comprimés.

DOSE HABITUELLE POUR ADULTES

La dose que vous devez prendre est déterminée par votre état médical et votre réponse au traitement.

Pour équilibrer la glycémie : La dose de départ recommandée chez les adultes est de un comprimé à 5 mg par jour. Votre

médecin pourrait augmenter votre dose à un comprimé à 10 mg au besoin.

Pour réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque : La dose recommandée chez les adultes est de un comprimé à 10 mg par jour.

Insuffisance cardiaque

Dose de départ recommandée pour les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque : un comprimé à 10 mg par jour.

SURDOSE

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose de FORXIGA, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant FORXIGA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi les mises en garde et précautions.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- irritation de la gorge
- grippe
- constipation
- diarrhée
- nausées
- maux de dos
- douleur dans les bras, les jambes, les mains ou les pieds
- maux de tête
- éruption cutanée

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin ou pharmacien.

FORXIGA peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses. Celles-ci pourraient servir à vérifier votre fonction rénale, les taux de lipides sanguins (cholestérol

des lipoprotéines de basse densité, ou C-LDL) et la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'acidocétose diabétique est un trouble médical grave normalement observé lorsque le taux de sucre dans le sang (glycémie) est élevé. Toutefois, ce trouble a également été observé à une glycémie près des valeurs normales. Consultez un médecin sans tarder si vous avez l'un des symptômes présentés dans le tableau ci-dessous dans la section intitulée Acidocétose diabétique, même en présence d'une glycémie normale.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
	Fréquence/symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
Fréquent	Infection des voies urinaires : Douleur en urinant, difficulté à uriner ou besoin accru d'uriner.		X	
	Infection à levures du vagin : Démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et pertes vaginales blanchâtres ou grisâtres d'apparence pâteuse.	X		
	Infection à levures du pénis : Rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis. Écoulement épais et grumeleux sous le prépuce. Odeur désagréable. Difficulté à rétracter le prépuce. Douleur en urinant ou durant les rapports sexuels.	X		
Peu fréquent	Diminution du volume de liquides (perte de liquides nécessaires à l'organisme; déshydratation) : Bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou émissions d'urine moins fréquentes que la normale.		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Cas sévères seulement	Tous les cas		
	Basse tension artérielle : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée à la position assise ou de la position assise à la position debout.		X	
	Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) chez les patients atteints de diabète de type 2 : Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.		X	
Rare	Acidocétose diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 : Difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			X
	Problèmes de rein : Tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine.		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Cas sévères seulement	Tous les cas		
Très rare	Gangrène de Fournier (infection grave des tissus mous entourant l'aîne) : Douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre, ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			X
	Infection aiguë des reins : Douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble ou nauséabonde, sang dans l'urine.			X
	Infection grave se propageant des voies urinaires vers l'organisme (sepsis) : Fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			X
	Inflammation du pancréas (pancréatite) : Douleur intense à l'estomac qui dure et s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements.		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de FORXIGA, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C).

Gardez les comprimés FORXIGA hors de la vue et de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.astrazeneca.ca> ou en communiquant avec
AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements – 1-800-461-3787
Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

FORXIGA® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2014 – 2020

Dernière révision : 29 juin 2020