

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés
Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 154,3 mg de lactose anhydre.

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 107,4 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm).

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Jardiance est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :

En monothérapie

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

En association

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie et association

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous et rubrique 4.4).

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

Populations particulières

Insuffisants rénaux

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée ; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en gardes générales

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

Acidocétose diabétique

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

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

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

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

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

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

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

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 1 n'ont pas été établies et l'empagliflozine ne doit pas être utilisée pour traiter des patients diabétiques de type 1. Les

données limitées issues des études suggèrent que l'acidocétose diabétique survient plus souvent quand des patients diabétiques de type 1 sont traités par un inhibiteur du SGLT-2.

Insuffisance rénale

Jardiance ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr <60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance de la fonction rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine est dépendante de la fonction rénale. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- Avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).
- Avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Atteinte hépatique

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

Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état hydrique du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparativement au placebo (voir rubrique 4.8).

L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Risque d'hypovolémie

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

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

Infections urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme événement indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8). Les infections des

voies urinaires avec des complications (par ex. pyélonéphrite ou urosepsie) sont survenues à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et chez les patients sous placebo. Cependant, une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV.

Bilan urinaire

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

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

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

Insuline et sécrétagogues de l'insuline

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur l'empagliflozine

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

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

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

Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur *in vitro* des transporteurs OAT3 et OATP1B1/1B3, a montré que la C_{max} de l'empagliflozine augmente de 15 % et l'ASC de 59 % suite à

une administration concomitante. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

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

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

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

Effets de l'empagliflozine sur les autres médicaments

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de l'empagliflozine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal montrent que l'empagliflozine traverse le placenta dans une très faible proportion au cours de la phase tardive de gestation, mais n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur le développement précoce de l'embryon. Cependant, les études chez l'animal ont montré des effets indésirables sur le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Jardiance au cours de la grossesse.

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion d'empagliflozine dans le lait. Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Jardiance ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Un total de 13 076 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine. 2 856 patients ont reçu l'empagliflozine à 10 mg et 3 738 patients ont reçu l'empagliflozine à 25 mg pendant au moins 24 semaines ; et parmi eux respectivement 601 et 881 patients pendant au moins 76 semaines, l'empagliflozine étant administrée soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans 5 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 2 971 patients ont été inclus ; 995 d'entre eux ont pris un placebo, et 1 976 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »).

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées versus placebo

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Infections et infestations</i>		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a Infection des voies urinaires ^a		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ^a			Acidocétose diabétique ^{*,b}
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit (généralisé)		
<i>Affections vasculaires</i>			Hypovolémie ^a	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Augmentation des mictions ^a	Dysurie	

^a Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires

^b Issu des données après commercialisation

* Voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études.

Hypoglycémie mineure

La fréquence des patients ayant eu une hypoglycémie mineure a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), ou associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 27,1 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 36,1 %, empagliflozine 25 mg : 34,8 %, placebo 35,3 %).

Hypoglycémie majeure (hypoglycémie nécessitant une assistance)

Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant et en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %).

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,1 %, empagliflozine 25 mg : 3,7 %) comparativement au placebo (0,9 %). Ces infections ont été rapportées

plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée.

Augmentation des mictions

Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,4 %, empagliflozine 25 mg : 3,2 %) comparativement au placebo (1,0 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (<1 %).

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,6 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (9,3 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,3 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,4 %) comparativement au placebo (2,1 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Traitement

En cas de surdosage, un traitement approprié doit être mis en place en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de l'empagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, autres médicaments hypoglycémisants, à l'exclusion des insulines, Code ATC : A10BX12

Mécanisme d'action

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

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

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

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

Efficacité et sécurité cliniques

Un total de 11 250 patients présentant un diabète de type 2 ont été traités dans 10 études cliniques en double insu, contrôlés versus placebo ou versus comparateurs actifs ; 7 015 de ces patients ont reçu l'empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3 021 patients ; empagliflozine 25 mg : 3 994 patients). Quatre études avaient des durées de traitement de 24 semaines ; des extensions de ces études ainsi que d'autres études ont eu des patients exposés à l'empagliflozine pour une durée allant jusqu'à 102 semaines.

Le traitement par empagliflozine en monothérapie et en association avec la metformine, la pioglitazone, un sulfamide hypoglycémiant, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA1c de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin de traitement de secours glycémique, comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Une valeur initiale d'HbA1c plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c.

Monothérapie

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo et comparateur actif, d'une durée de 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2) et une diminution cliniquement significative de la glycémie à jeun.

Dans une analyse pré-définie des patients (N=201) avec une valeur initiale d'HbA1c $\geq 8,5$ %, le traitement a entraîné une réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de -1,44 % pour l'empagliflozine 10 mg, -1,43 % pour l'empagliflozine 25 mg, -1,04 % pour la sitagliptine et une augmentation de 0,01 % pour le placebo.

Dans l'étude d'extension de cette étude, menée en double insu et contrôlée versus placebo, les réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en monothérapie dans une étude de 24 semaines contrôlée versus placebo^a

	Placebo	Jardiance		Sitagliptine
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valeur initiale (moyenne)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,74* (-0,90 ; -0,57)	-0,85* (-1,01 ; -0,69)	-0,73 (-0,88 ; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	78,23	78,35	77,80	79,31
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,93* (-2,48 ; -1,38)	-2,15* (-2,70 ; -1,60)	0,52 (-0,04 ; 1,00) ³
N	228	224	224	223
PAS (mmHg)⁴				
Valeur initiale (moyenne)	130,4	133,0	129,9	132,5
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-2,6* (- 5,2 ; -0,0)	-3,4* (- 6,0 ; -0,9)	0,8 (-1,4 ; 3,1) ³

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Non évalué en terme de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle

³ IC à 95 %

⁴ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

*Valeur $p < 0,0001$

Association thérapeutique

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

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

Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

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

En association à la metformine			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,94	7,86
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,57* (-0,72 ; -0,42)	-0,64* (-0,79 ; -0,48)
N	184	199	191
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	79,73	81,59	82,21
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17 ; -1,08)	-2,01* (-2,56 ; -1,46)
N	207	217	213
PAS (mmHg)²			
Valeur initiale (moyenne)	128,6	129,6	130,0
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,4	-4,5	-5,2
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-4,1* (-6,2 ; -2,1)	-4,8* (-6,9 ; -2,7)
En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79 ; -0,49)	-0,59* (-0,74 ; -0,44)
N	216	209	202
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	9,3	26,3	32,2

N	225	225	216
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25 ; -1,28)	-1,99* (-2,48 ; -1,50)
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Valeur initiale (moyenne)	128,8	128,7	129,3
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-2,7 (-4,6 ; -0,8)	-2,1 (-4,0 ; -0,2)
En association à la pioglitazone +/- metformine			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69 ; -0,27)	-0,61* (-0,82 ; -0,40)
N	155	151	160
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64 ; -1,27)	-1,81* (-2,49 ; -1,13)
N	165	165	168
PAS (mmHg)³			
Valeur initiale (moyenne)	125,7	126,5	126
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,7	-3,1	-4,0
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,9 (-6,23 ; -1,50)	-4,7 (-7,08 ; -2,37)

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Non évalué en terme de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle

³ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

* Valeur p <0,0001

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

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

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

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à 104 semaines dans une étude contrôlée versus comparateur actif, comparant l'empagliflozine au glimépiride, en association à la metformine^a

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

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

^b Jusqu'à 4 mg de glimépiride

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

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

** Valeur $p < 0,0001$

Association à l'insuline

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

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

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 5).

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

Tableau 5 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline administrée plusieurs fois par jour, avec ou sans metformine, à 18 et 52 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	188	186	189
HbA1c (%) à la semaine 18			
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,39	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,50	-0,94	-1,02
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,44* (-0,61 ; -0,27)	-0,52* (-0,69 ; -0,35)
N	115	119	118
HbA1c (%) à la semaine 52²			
Valeur initiale (moyenne)	8,25	8,40	8,37
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,81	-1,18	-1,27
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,38*** (-0,62 ; -0,13)	-0,46* (-0,70 ; -0,22)
N	113	118	118
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 % à la semaine 52, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %			
	26,5	39,8	45,8
N	115	118	117
Dose d'insuline (UI/jour) à la semaine 52²			
Valeur initiale (moyenne)	89,94	88,57	90,38
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	10,16	1,33	-1,06
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-8,83# (-15,69 ; -1,97)	-11,22** (-18,09 ; -4,36)
N	115	119	118
Poids corporel (kg) à la semaine 52²			
Valeur initiale (moyenne)	96,34	96,47	95,37
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,44	-1,95	-2,04
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-2,39* (-3,54 ; -1,24)	-2,48* (-3,63 ; -1,33)

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Semaine 19-40 : adaptation posologique de la dose d'insuline pour atteindre l'objectif de traitement, à savoir des glycémies cibles pré-définies (pré-prandiale <100 mg/dl (5,5 mmol/l), post-prandiale <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* Valeur p <0,0001

** Valeur p = 0,0003

*** Valeur p = 0,0005

Valeur p = 0,0040

Empagliflozine en association à l'insuline basale

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association à l'insuline basale avec ou sans co-administration de metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant ont été évaluées au cours d'une étude en double insu contrôlée versus placebo d'une durée de 78 semaines. Pendant les 18 premières semaines, la dose d'insuline a été maintenue constante, mais elle a été ajustée pendant les 60 semaines suivantes pour obtenir une glycémie à jeun <110 mg/dl.

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c (Tableau 6).

A la semaine 78, l'empagliflozine a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA1c et une épargne insulinaire par rapport au placebo. De plus, l'empagliflozine a entraîné une réduction de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline basale, avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant, à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg
N	125	132	117
HbA1c (%) à la semaine 18			
Valeur initiale (moyenne)	8,10	8,26	8,34
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,01	-0,57	-0,71
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,56* (-0,78 ; -0,33)	-0,70* (-0,93 ; -0,47)
N	112	127	110
HbA1c (%) à la semaine 78			
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,27	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,02	-0,48	-0,64
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,46* (-0,73 ; -0,19)	-0,62* (-0,90 ; -0,34)
N	112	127	110
Dose d'insuline basale (UI/jour) à la semaine 78			
Valeur initiale (moyenne)	47,84	45,13	48,43
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	5,45	-1,21	-0,47
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-6,66** (-11,56 ; -1,77)	-5,92** (-11,00 ; -0,85)

^a Full Analysis Set (FAS) - Participants ayant terminé l'étude, utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

* Valeur p <0,0001

** Valeur p <0,025

Patients insuffisants rénaux, données contrôlées versus placebo sur 52 semaines

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association à un traitement antidiabétique ont été évaluées chez des patients insuffisants rénaux au cours d'une étude en double insu contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c (Tableau 7) et une amélioration cliniquement significative de la glycémie à jeun par rapport au placebo à la semaine 24. L'amélioration de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle a été maintenue jusqu'à 52 semaines.

Tableau 7 : Résultats de l'empagliflozine chez les patients insuffisants rénaux atteints de diabète de type 2, à 24 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	60 ≤ DFGe < 90 ml/min/1,73 m ²			45 ≤ DFGe < 60 ml/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	89	91
HbA1c (%)					
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,06	-0,46	-0,63	-0,08	-0,54
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-0,52* (-0,72 ; -0,32)	-0,68* (-0,88 ; -0,49)		-0,46 (-0,66 ; -0,27)
N	89	94	91	84	86
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²					
	6,7	17,0	24,2	10,7	15,1
N	95	98	97	89	91
Poids corporel (kg)²					
Valeur initiale (moyenne)	86,00	92,05	88,06	83,20	84,90
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,25	-0,98
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-1,43 (-2,09 ; -0,77)	-2,00 (-2,66 ; -1,34)		-0,74 (-1,50 ; -0,03)
N	95	98	97	89	91
PAS (mmHg)²					
Valeur initiale (moyenne)	134,69	137,37	133,68	137,29	135,04
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,37	-5,69
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,57 (-6,86 ; -0,29)	-5,12 (-8,41 ; -1,82)		-6,07 (-9,79 ; -2,34)

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Non évalué en terme de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle

* p<0,0001

Tolérance cardiovasculaire

Dans une méta-analyse prospective pré-définie des événements cardiovasculaires confirmés de manière indépendante, provenant de 12 essais cliniques de phases 2 et 3 incluant 10 036 patients avec un diabète de type 2, l'empagliflozine n'a pas augmenté le risque cardiovasculaire.

Glycémie à jeun

Dans quatre études contrôlées versus placebo, le traitement par empagliflozine en monothérapie ou en association à la metformine, la pioglitazone, ou la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant, a entraîné des variations moyennes de la glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale de -20,5 mg/dl [-1,14 mmol/l] pour l'empagliflozine 10 mg et de -23,2 mg/dl [-1,29 mmol/l] pour l'empagliflozine 25 mg, par rapport au placebo (7,4 mg/dl [0,41 mmol/l]). Cet effet a été observé après 24 semaines et a été maintenu pendant 76 semaines.

Glycémie post-prandiale à 2 heures

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

Patients avec une valeur initiale d'HbA1c élevée >10 %

Dans une analyse poolée pré-définie de trois études de phase III, le traitement par empagliflozine 25 mg en ouvert chez des patients présentant une hyperglycémie sévère (N=184, valeur initiale moyenne d'HbA1c : 11,15 %) a entraîné une réduction cliniquement significative de l'HbA1c de 3,27 % à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale ; ces études ne comportaient ni bras placebo ni bras empagliflozine 10 mg.

Poids corporel

Dans une analyse poolée pré-définie de 4 études contrôlées versus placebo, le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction du poids corporel (-0,24 kg pour le placebo, -2,04 kg pour l'empagliflozine 10 mg et -2,26 kg pour l'empagliflozine 25 mg) à la semaine 24, qui était maintenue jusqu'à la semaine 52 (-0,16 kg pour le placebo, -1,96 kg pour l'empagliflozine 10 mg et -2,25 kg pour l'empagliflozine 25 mg).

Pression artérielle

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 et une hypertension artérielle, traités par divers médicaments antidiabétiques et jusqu'à 2 médicaments antihypertenseurs. Le traitement par empagliflozine une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne sur 24 heures, déterminée par un suivi ambulatoire de la pression artérielle (Tableau 8). Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la PAS et de la PAD en position assise.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine à 12 semaines dans une étude contrôlée versus placebo chez des patients avec un diabète de type 2 et une pression artérielle non contrôlée^a

	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA1c (%) à la semaine 12¹			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,87	7,92
Variation par rapport à la valeur initiale ²	0,03	-0,59	-0,62
Différence par rapport au placebo ² (IC à 95 %)		-0,62* (-0,72 ; -0,52)	-0,65* (-0,75 ; -0,55)
PAS sur 24 heures à la semaine 12³			
Valeur initiale (moyenne)	131,72	131,34	131,18
Variation par rapport à la valeur initiale ⁴	0,48	-2,95	-3,68
Différence par rapport au placebo ⁴ (IC à 95 %)		-3,44* (-4,78 ; -2,09)	-4,16* (-5,50 ; -2,83)
PAD sur 24 heures à la semaine 12³			
Valeur initiale (moyenne)	75,16	75,13	74,64
Variation par rapport à la valeur initiale ⁵	0,32	-1,04	-1,40
Différence par rapport au placebo ⁵ (IC à 95 %)		-1,36** (-2,15 ; -0,56)	-1,72* (-2,51 ; -0,93)

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antidiabétique

² Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGc, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

³ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antidiabétique ou changement du traitement de secours antihypertenseur

⁴ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de la PAS, la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGc, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

⁵ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de la PAD, la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du DFGc, la zone géographique et le nombre de médicaments antihypertenseurs

* Valeur p <0,0001

** Valeur p <0,001

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de l'empagliflozine a été largement étudiée chez les volontaires sains et les patients présentant un diabète de type 2. Après administration par voie orale, l'empagliflozine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales survenant à un t_{max} médian de

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

L'administration d'empagliflozine 25 mg après la prise d'un repas à forte teneur en graisse et en calories a entraîné une exposition légèrement plus faible ; l'ASC a diminué d'environ 16 % et la C_{max} d'environ 37 % par rapport à une prise à jeun. L'effet observé des aliments sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine n'a pas été jugé cliniquement significatif et l'empagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments.

Distribution

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

Biotransformation

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain et les métabolites les plus abondants étaient trois glucuronides conjugués (les 2-, 3- et 6-O glucuronides). L'exposition systémique à chaque métabolite était inférieure à 10 % de la totalité de la substance issue du médicament. Les études *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe <30 - <90 ml/min/1,73 m²) et les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et sévère, par rapport aux patients avec une fonction rénale normale.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse du DFGe, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament.

Insuffisance hépatique

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

Indice de masse corporelle

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, l'indice de masse corporelle (IMC) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine. Dans cette analyse, l'ASC était estimée de 5,82 %, 10,4 % et 17,3 % plus basse chez les sujets avec un IMC de 30, 35 et 45 kg/m² respectivement, par rapport aux sujets avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m².

Sexe

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

Origine ethnique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, l'ASC était estimée de 13,5 % plus élevée chez les sujets asiatiques avec un IMC de 25 kg/m² que chez les sujets non asiatiques avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m².

Patients âgés

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

L'empagliflozine n'est pas génotoxique.

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

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

L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez des souris femelles jusqu'à la dose maximale de 1 000 mg/kg/jour, qui correspond à environ 62 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. L'empagliflozine a induit des tumeurs rénales chez des souris mâles jusqu'à la dose de 1 000 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 11 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Le mécanisme d'action de ces tumeurs est dépendant de la prédisposition naturelle de la souris mâle aux pathologies rénales et à une voie métabolique non superposable à l'homme. Les tumeurs rénales des souris mâles sont considérées non pertinentes pour l'homme.

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Macrogol (400)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées perforées en PVC/aluminium pour délivrance à l'unité.
Présentations de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/930/010
EU/1/14/930/011
EU/1/14/930/012
EU/1/14/930/013
EU/1/14/930/014
EU/1/14/930/015
EU/1/14/930/016
EU/1/14/930/017
EU/1/14/930/018

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/930/001

EU/1/14/930/002

EU/1/14/930/003

EU/1/14/930/004

EU/1/14/930/005

EU/1/14/930/006

EU/1/14/930/007

EU/1/14/930/008

EU/1/14/930/009

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

Date de première autorisation : 22 mai 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés
Empagliflozine

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

Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 x 1 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
70 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/14/930/010 7 comprimés
EU/1/14/930/011 10 comprimés
EU/1/14/930/012 14 comprimés
EU/1/14/930/013 28 comprimés
EU/1/14/930/014 30 comprimés
EU/1/14/930/015 60 comprimés
EU/1/14/930/016 70 comprimés
EU/1/14/930/017 90 comprimés
EU/1/14/930/018 100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jardiance 10 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance 10 mg comprimés
Empagliflozine

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

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés
Empagliflozine

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

Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose, voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 x 1 comprimés pelliculés
10 x 1 comprimés pelliculés
14 x 1 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimés pelliculés
30 x 1 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés
70 x 1 comprimés pelliculés
90 x 1 comprimés pelliculés
100 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

EU/1/14/930/001 7 comprimés
EU/1/14/930/002 10 comprimés
EU/1/14/930/003 14 comprimés
EU/1/14/930/004 28 comprimés
EU/1/14/930/005 30 comprimés
EU/1/14/930/006 60 comprimés
EU/1/14/930/007 70 comprimés
EU/1/14/930/008 90 comprimés
EU/1/14/930/009 100 comprimés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Jardiance 25 mg

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES (PERFORÉES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance 25 mg comprimés
Empagliflozine

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

Boehringer Ingelheim

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

Empagliflozine

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

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

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

Que contient cette notice

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

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

Jardiance contient la substance active empagliflozine, qui agit en bloquant une protéine située au niveau des reins appelée co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Le SGLT2 empêche l'élimination du glucose dans l'urine en l'absorbant vers la circulation sanguine, lorsque le sang est filtré au niveau des reins. En bloquant cette protéine, le médicament entraîne l'élimination du glucose (sucre dans le sang) par l'urine, et les taux de glucose dans le sang, qui sont trop élevés en raison de votre diabète de type 2, sont ainsi réduits.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament pour vous aider à faire baisser votre glycémie (taux de sucre dans votre sang).

- Jardiance est utilisé pour traiter le diabète de type 2 chez les patients adultes (âgés de 18 ans et plus) lorsqu'il ne peut pas être contrôlé par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls.
- Jardiance peut être utilisé sans autre médicament chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine (un autre médicament antidiabétique).
- Jardiance peut également être utilisé avec d'autres médicaments. Il peut s'agir de médicaments à prendre par voie orale ou d'insuline administrée par voie injectable.

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

Qu'est-ce que le diabète de type 2 ?

Le diabète de type 2 est une maladie qui est liée à la fois à vos gènes et à votre style de vie. Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne fabrique pas assez d'insuline pour contrôler le taux de glucose dans votre sang, et votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser sa propre insuline de manière

efficace. Ceci engendre des taux élevés de glucose dans votre sang, qui peuvent entraîner des problèmes médicaux tels que des maladies cardiaques, des maladies rénales, la cécité (être aveugle) et une mauvaise circulation dans les membres.

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

Ne prenez jamais Jardiance :

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

Avertissements et précautions

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

- si vous avez un « diabète de type 1 ». Ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune, et votre corps ne fabrique pas d'insuline.
- si vous avez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, des douleurs abdominales, une soif excessive, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine à l'odeur sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une odeur inhabituelle de votre urine ou transpiration. Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes pourraient être des signes d'une « acidocétose diabétique », un problème qui peut apparaître au cours du diabète en raison d'une augmentation des taux de « corps cétoniques » dans l'urine et le sang, et mis en évidence par des tests. Le risque de survenue d'une acidocétose diabétique peut être augmenté dans les cas suivants : jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, déshydratation, réduction soudaine de la dose d'insuline, ou besoin accru en insuline en raison d'une chirurgie majeure ou d'une maladie grave.
- si vous avez des problèmes rénaux graves, votre médecin peut vous demander de prendre un médicament différent.
- si vous avez 75 ans ou plus, étant donné que l'augmentation du volume de vos urines due au médicament peut affecter l'équilibre hydrique de votre corps et augmenter votre risque de déshydratation. Les signes possibles sont énumérés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » sous le titre « déshydratation ».
- si vous avez 85 ans ou plus car vous ne devez pas commencer à prendre Jardiance.
- si vous avez la nausée, si vous avez la diarrhée ou de la fièvre, ou si vous n'êtes pas en mesure de boire ou de manger. Ces affections peuvent provoquer une déshydratation. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Jardiance jusqu'à ce que vous soyez rétabli(e) afin d'éviter de perdre trop de liquides corporels.
- si vous avez une infection grave des reins ou des voies urinaires avec de la fièvre. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Jardiance jusqu'à ce que vous soyez rétabli(e).

Glucose urinaire/Glycosurie

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

Enfants et adolescents

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

Autres médicaments et Jardiance

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

Il est important d'informer votre médecin :

- si vous prenez un médicament utilisé pour éliminer de l'eau de votre corps (diurétique). Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre Jardiance. Les signes possibles de perte trop importante de liquides corporels sont énumérés dans la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ».

- si vous prenez d'autres médicaments pour faire baisser votre glycémie tels que de l'insuline ou un « sulfamide hypoglycémiant ». Votre médecin peut vouloir baisser la dose de ces autres médicaments pour éviter que le taux de sucre dans votre sang ne descende trop bas (hypoglycémie).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. N'utilisez pas Jardiance si vous êtes enceinte. On ne sait pas si Jardiance est nocif pour l'enfant à naître. N'utilisez pas Jardiance si vous allaitez. On ne sait pas si Jardiance est excrété dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Jardiance contient du lactose

Jardiance contient du lactose (un sucre présent dans le lait). Si votre médecin vous a dit que vous avez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Jardiance

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

Quelle dose prendre

- La dose initiale de Jardiance est un comprimé à 10 mg une fois par jour. Votre médecin décidera s'il convient d'augmenter la dose à 25 mg une fois par jour.
- Votre médecin pourrait limiter la dose à 10 mg une fois par jour si vous avez des problèmes rénaux.
- Votre médecin prescrira le dosage approprié pour vous. Ne changez pas votre dose à moins que le médecin ne vous ait indiqué de le faire.

Prise du médicament

- Avaler le comprimé entier avec de l'eau
- Vous pouvez prendre le comprimé avec ou sans aliments
- Vous pouvez prendre le comprimé à n'importe quel moment de la journée. Cependant, essayez de le prendre à la même heure tous les jours. Ceci vous aidera à vous souvenir de le prendre.

Votre médecin pourrait vous prescrire Jardiance avec un autre médicament antidiabétique. Souvenez-vous de prendre tous les médicaments selon les instructions de votre médecin afin d'obtenir les meilleurs résultats pour votre santé.

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

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

Si vous avez pris plus de Jardiance que vous n'auriez dû, informez-en votre médecin immédiatement ou rendez-vous dans un hôpital immédiatement. Emmenez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Jardiance

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre un comprimé dépend de l'intervalle de temps avant la prise de la dose suivante.

- Si l'intervalle est de 12 heures ou plus avant la dose suivante, prenez Jardiance dès que vous vous en souvenez. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si l'intervalle est de moins de 12 heures avant la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double de Jardiance pour compenser pour la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Jardiance

N'arrêtez pas de prendre Jardiance sans avoir tout d'abord consulté votre médecin. Le taux de sucre dans votre sang pourrait augmenter si vous arrêtez de prendre Jardiance.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les signes d'infection des voies urinaires sont :

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

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

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

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

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

Autres effets indésirables au cours du traitement par Jardiance :

Fréquent

- mycose ou infection génitale par des champignons
- uriner plus que d'habitude ou avoir besoin d'uriner plus souvent
- démangeaisons

Peu fréquent

- effort ou douleur en urinant

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Jardiance

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Jardiance

- La substance active est l'empagliflozine

- Chaque comprimé contient 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine.
- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir la fin de la rubrique 2 sous « Jardiance contient du lactose »), cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium
 - pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), talc, macrogol (400), oxyde de fer jaune (E172)

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

Les comprimés pelliculés de Jardiance 10 mg sont ronds, jaune pâle, biconvexes et à bords biseautés. Ils portent la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face. Les comprimés font 9,1 mm de diamètre.

Les comprimés pelliculés de Jardiance 25 mg sont ovales, jaune pâle et biconvexes. Ils portent la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face. Le comprimé fait 11,1 mm de long et 5,6 mm de large.

Les comprimés de Jardiance sont disponibles en plaquettes thermoformées perforées en PVC/aluminium pour délivrance à l'unité. Les conditionnements contiennent 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 et 100 x 1 comprimés pelliculés.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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

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

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont utilisés avec l'alimentation et l'exercice chez les patients présentant un diabète de type 2, soit seuls soit en association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Le SGLT2 est exprimé dans les tubules rénaux proximaux et est responsable de la plus grande partie de la réabsorption du glucose filtré à partir de la lumière tubulaire. En bloquant l'action du SGLT2, ces substances augmentent la quantité de glucose éliminée par voie urinaire et réduisent ainsi les niveaux de glucose dans le sang via un mécanisme indépendant de l'insuline. Dans l'UE, trois inhibiteurs du SGLT2 sont actuellement autorisés en monothérapie et dans le cadre d'une association à doses fixes avec la metformine: la canagliflozine (Invokana et Vokanamet), la dapagliflozine (Forxiga et Xigduo) et l'empagliflozine (Jardiance et Synjardy). L'exposition à ces substances est respectivement estimée à 565 000 patients-année, 555 470 patients-année et 66 052 patients-année dans le monde.

L'acidocétose diabétique (ACD) est un état grave, mettant souvent en jeu le pronostic vital, qui se développe habituellement chez les patients diabétiques quand leurs taux d'insuline sont trop faibles. En l'absence d'insuline, le métabolisme passe de l'utilisation de la glycogénolyse à celle de la lipolyse comme source d'énergie, ce qui entraîne la production de corps cétoniques. Les corps cétoniques ont un pKa faible, leur accumulation dans le sang conduit donc à l'acidose. Ce phénomène peut être partiellement tamponné par le système tampon bicarbonate mais ce dernier est rapidement dépassé et d'autres mécanismes doivent entrer en action pour compenser l'acidose. De plus, les faibles taux d'insuline associés à une augmentation des taux plasmatiques de glucagon conduisent à la libération de glucose par le foie. Le glucose est partiellement excrété par l'urine, ce qui conduit à une polyurie, une déshydratation, une soif compensatoire et une polydipsie. L'ACD survient le plus fréquemment chez les patients présentant un diabète sucré de type 1 (T1DM) et elle s'accompagne habituellement d'une glycémie élevée (> 250 mg/dl). Au cours d'une étude qui a signalé les taux d'ACD dans la population, le taux d'incidence de l'ACD chez les patients présentant un T2DM et ayant nécessité une admission à l'hôpital, était de 0,5 pour 1000 patients-année.

Une recherche dans la base de données Eudravigilance (EV) a été réalisée par l'EMA le 19 mai 2015 pour les trois inhibiteurs du SGLT2. Cent et deux cas graves et mettant parfois en jeu le pronostic vital d'ACD, suggérant une association causale ont été identifiés chez les patients T2DM pour les trois substances actives, soulevant ainsi un problème de sécurité. Dans plusieurs de ces rapports, la présentation de la pathologie était atypique, les glycémies accrues observées étant seulement modérées. La présentation de l'ACD chez les patients souffrant d'un diabète de type 2 peut retarder son diagnostic et son traitement. Quarante-six cas d'ACD ont également été rapportés chez des patients sous inhibiteurs du SGLT2 pour un T1DM, cette indication n'étant pas approuvée actuellement pour ces produits. Le même mois, une alerte de sécurité relative à l'ACD a été émise par la FDA pour cette classe thérapeutique. Compte tenu de la gravité de ces cas et du profil général observé parmi ces médicaments, la Commission européenne a demandé, le 10 juin 2015, et au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, l'avis de l'Agence sur le maintien, la modification, la suspension ou la révocation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la canagliflozine, de la dapagliflozine et de l'empagliflozine.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

En prenant en considération l'ensemble des données transmises par le titulaire de l'AMM, issues des études cliniques et non cliniques, des rapports après mise sur le marché et de la littérature publiée, en relation avec le risque d'acidocétose diabétique (ACD) associée aux inhibiteurs du SGLT2, le PRAC a estimé qu'un faible excès de risque ne pouvait pas être exclu chez les patients présentant un T2DM. L'ACD survient généralement chez les patients T1DM présentant une glycémie élevée. Cependant, les cas rapportés avec les inhibiteurs du SGLT2 sont survenus aussi bien chez des patients T2DM que T1DM. En outre, dans de nombreux cas, la glycémie n'était que

modérément élevée, voir normale. Des cas d'ACD ont été rapportés avec les trois inhibiteurs du SGLT2 actuellement autorisés dans l'UE, ce qui suggère un effet propre à la classe. Bien que les titulaires des AMM aient estimé des taux d'incidence légèrement différents, ces derniers n'étaient pas du tout calculés selon les normes internationales pour le calcul des taux d'incidence. En outre, des critères d'inclusion et d'exclusion différents étaient utilisés dans les programmes de développement clinique des produits, par conséquent, les populations étaient susceptibles de ne pas partager le même risque initial d'ACD et il convient de prêter une attention particulière à toute comparaison directe des taux d'incidence. Sur la base des données disponibles, le PRAC a considéré qu'il n'existait aucune indication d'un risque différent entre les produits. Ceci est encore étayé par le mécanisme d'action probablement commun. Considérant ce qui précède, le PRAC a estimé que l'ACD devait être incluse dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) de tous les inhibiteurs du SGLT2 avec une fréquence «rare».

La présentation atypique des cas d'ACD chez les patients diabétiques traités par des inhibiteurs du SGLT2 avec les autres symptômes non spécifiques présentés par les patients atteints d'ACD, sont susceptibles de retarder le diagnostic et, par conséquent, de conduire au développement d'affections plus graves ou mettant en jeu le pronostic vital. Afin de minimiser ce risque, le PRAC a considéré que les médecins et les patients devaient être alertés via les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) pour prendre en compte le risque d'ACD atypique en cas de survenue des symptômes non spécifiques comme nausées, vomissements, anorexie, douleur abdominale, soif excessive, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Il faut conseiller aux patients de contacter un médecin afin de faire l'objet d'un test pour l'acidocétose et d'interrompre le traitement par les inhibiteurs du SGLT2 si l'ACD est suspectée ou diagnostiquée.

En outre, le PRAC a considéré que «ACD avec présentation atypique» devait être ajouté comme un risque important identifié au plan de gestion des risques (PGR) de ces produits. Plusieurs études de sécurité post-commercialisation sont prévues ou en cours afin de comparer l'incidence de l'ACD chez les inhibiteurs du SGLT2 et autres agents anti-hyperglycémiant. Il a été, en outre, demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de clarifier le mécanisme qui sous-tend l'ACD induite par les inhibiteurs du SGLT2. Des études mécanistiques non cliniques sont déjà prévues ou en cours pour les produits contenant de la dapagliflozine et de l'empagliflozine; il a été également demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché des produits contenant de la canagliflozine d'entreprendre de telles études. Ces études sont supposées permettre une meilleure caractérisation du risque d'ACD et de son mécanisme et doivent être incluses dans le PGR de ces produits. En outre, les titulaires des autorisations de mise sur le marché doivent explorer la faisabilité du prélèvement des hormones plasmatiques lors des essais nouveaux ou en cours dans le but d'identifier les schémas du dérangement hormonal qui pourraient mieux expliquer le mécanisme d'action des inhibiteurs du SGLT2 en cas d'acidocétose.

Le PRAC a également conclu qu'un risque d'ACD, y compris avec une présentation atypique, est également associé au traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T1DM. Ceci ne constitue pas une indication approuvée pour les produits contenant des inhibiteurs du SGLT2. Les données limitées issues des essais cliniques suggèrent que l'ACD survient de façon fréquente chez les patients présentant un T1DM. Le PRAC a considéré que cette information devait être incluse dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice), étant donné que la sécurité et l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 n'ont pas été établies chez les patients présentant un T1DM, il convient de rappeler aux professionnels de santé que ces produits ne doivent pas être utilisés dans cette indication. Des études d'utilisation du médicament (DUS) prévues et en cours pour les produits contenant de la dapagliflozine et de l'empagliflozine doivent permettre de générer plus d'informations sur l'étendue et la nature de cette utilisation hors indication. Il a été demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de soumettre les rapports finaux de ces études à l'EMA dès qu'ils seront disponibles. De plus, il est également nécessaire que les titulaires des autorisations de mise sur le marché des produits contenant la canagliflozine entreprennent une

étude d'utilisation du médicament, basée idéalement sur des données observationnelles secondaires via des bases de données existantes. Les PGR de tous ces produits doivent être mis à jour en conséquence.

Le délai d'apparition relativement long observé lors des essais cliniques est évocateur de facteurs contributifs qui déclenchent le développement de l'ACD. De plus, les facteurs de risque rapportés dans ces cas sont cohérents avec ceux qui ont été rapportés antérieurement dans la littérature et avec les facteurs de risque inhérents à la population des patients (par exemple, patients ayant une faible réserve fonctionnelle de cellules bêta, prise alimentaire limitée ou déshydratation grave, réduction brutale de la dose d'insuline et augmentations des besoins en insuline dues à une affection aiguë, intervention chirurgicale ou abus d'alcool). Le PRAC a considéré que tout cela devait être inclus dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) et qu'il devait être conseillé aux médecins de prendre en considération les antécédents du patient avant d'instaurer un traitement par les inhibiteurs du SGLT2. De plus, le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour faire l'objet d'interventions chirurgicales importantes ou présentant une affection aiguë grave. En outre, il n'est pas recommandé de reprendre un traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez des patients ayant présenté une ACD pendant un tel traitement, à moins qu'un autre facteur déclenchant ait été clairement identifié et résolu. Aucun sous-ensemble de population présentant un risque accru n'a pu être identifié à partir de l'analyse des cas rapportés dans les études cliniques. Aucune conclusion définitive n'a pu être tirée en relation avec la dose ou avec un effet protecteur ou aggravant de médicaments pris simultanément. Globalement, les cas rapportés étaient mal documentés et il est demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché de mettre en œuvre des questionnaires de suivi afin de documenter des informations cohérentes sur les cas.

Le PRAC a considéré que l'efficacité de ces produits avait été démontrée de façon adéquate, dans leurs indications actuellement autorisées, en monothérapie et en association à titre d'auxiliaire de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique des patients adultes T2DM.

En conclusion, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2 restait favorable à condition que les modifications proposées des informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) et du plan de gestion des risques soient mises en œuvre.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- le PRAC a pris en considération la procédure formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour les médicaments contenant des inhibiteurs du SGLT2;
- le PRAC a examiné la totalité des données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché en relation avec le risque d'ACD associé aux produits contenant des inhibiteurs du SGLT2 et venant étayer l'efficacité des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2;
- le PRAC a considéré que l'efficacité de ces produits avait été démontrée de façon adéquate, dans leurs indications actuellement autorisées, en monothérapie et en association à titre d'auxiliaire de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique des patients adultes T2DM;
- le PRAC a conclu qu'un faible risque supplémentaire d'ACD associé au traitement par les inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T2DM ne pouvait pas être exclu; il est important de savoir qu'un ACD ayant une présentation atypique est susceptible de survenir en association avec les inhibiteurs du SGLT2;

- par conséquent, le PRAC a estimé que le risque d'ACD devait être minimisé par son inclusion dans les informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice) avec un avertissement mettant en évidence, pour les professionnels de la santé et les patients, la présentation potentiellement atypique d'une ACD qui doit être envisagée en cas de survenue de symptômes non spécifiques, ainsi que les facteurs de risques et les recommandations relatives à l'arrêt du traitement;
- le PRAC a également conclu qu'un risque d'ACD, y compris avec une présentation atypique, est également associé à l'utilisation des inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant un T1DM. Ceci ne constitue pas une indication approuvée pour les produits contenant des inhibiteurs du SGLT2, cependant le PRAC a considéré que les professionnels de la santé devaient être avertis de ce risque et qu'il fallait leur rappeler que les patients présentant un T1DM ne devaient pas être traités avec des inhibiteurs du SGLT2.

Au vu des informations qui précèdent, le PRAC a considéré que le rapport bénéfice/risque de Forxiga, XigDuo, Invokana, Vokanamet, Jardiance et Synjardy reste favorable, sujet aux modifications convenues des informations sur le produit (RCP, étiquetage et notice).

Par conséquent, le PRAC a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des produits contenant des inhibiteurs du SGLT2.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et des motifs de la recommandation.