

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

INOVIA 5 mg comprimé pelliculé.

INOVIA 10 mg comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INOVIA 5 :

Dapagliflozine.....5 mg

(Équivalent à 6.1625 mg Dapagliflozine propondiol monohydraté)

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

Excipient à effet notoire : Lactose.

INOVIA 10 :

Dapagliflozine.....10 mg

(Équivalent à 12.32 mg Dapagliflozine propondiol monohydraté)

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#)

Excipient à effet notoire : Lactose.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé de couleur beige.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

INOVIA est indiqué chez les adultes âgés de 18ans et plus atteints de diabète de type2 pour améliorer le contrôle glycémique, en:

- Monothérapie : lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- Association thérapeutique : en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettant pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Diabète de type 2

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg) INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
		RCP

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

INOVIA ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire [DFG] < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2)

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

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg quand cela est indiqué (voir rubriques 4.1 du RCP du dosage à 10 mg, 4.4 et 5.2).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

Insuffisance rénale

L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine ont présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo.

INOVIA ne doit pas être initié chez les patients ayant un DFG < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min. INOVIA n'a pas été étudié dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation de la dapagliflozine et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).
- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après.
- Pour une fonction rénale avec un DFG < 60 mL/min, au moins 2 à 4 fois par an.

Insuffisance hépatique

L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée.

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

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

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui pourrait être à l'origine de la baisse modérée de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Celle-ci pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

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

Acidocétose diabétique

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

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

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

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Dans les deux cas, le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris qu'après une stabilisation de l'état du patient.

Diabète de type 2

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

14 mmol/L (250 mg/dL).

Pour les patients chez qui une ACD est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté.

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

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiant, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

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

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

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

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

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

L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG sont non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique 5.1), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine.

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 2. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo^a et de l'expérience post-commercialisation

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

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

^c La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. ^d L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée :

infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génitourinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

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

^f La polyurie regroupe les termes préférés suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ^g Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo.

^h La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo,

respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.

ⁱ Voir la rubrique 4.4 ^j L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement.

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

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

Description de certains effets indésirables

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Études cliniques dans le diabète de type 2

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

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

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type II et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

Hypoglycémie

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

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

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

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

Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IEC/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1.73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements versus 109 (1,3 %) événements, respectivement.

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté 14 respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG_e ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG_e ≥ 30 et <60ml/min/1.73 m² (18.5% dapagliflozine 10 mg versus 9.3% placebo).

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.9 Surdosage

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), code ATC : A10BK01

Mécanisme d'action

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du SGLT2.

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

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

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

Effets pharmacodynamiques

Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez ceux atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des patients atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans.

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

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

Efficacité et sécurité clinique

Diabète de type 2 L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction conjointe de la morbi-mortalité cardiovasculaire font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

Quatorze essais cliniques contrôlés, randomisés et en double aveugle ont été réalisés chez 7 056 patients diabétiques de type 2 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la Dapagliflozine; 4 737 d'entre eux étaient traités par dapagliflozine. Douze études avaient une période de traitement de 24 semaines, 8 ont été prolongées de 24 à 80 semaines (pour une durée totale de 104 semaines), une étude avait une période de traitement de 28 semaines, et une étude a duré 52 semaines avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines (durée totale de l'étude de 208 semaines). La durée moyenne des cas de diabète était comprise entre 1,4 et 16,9 ans. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une insuffisance rénale légère et 11 % une insuffisance rénale modérée. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients étaient des hommes, 84 % étaient d'origine caucasienne, 8 % étaient d'origine asiatique, 4 % étaient d'origine afro-américaine et 4 % étaient issus d'autres groupes ethniques. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients présentaient un indice de masse corporelle (IMC) \geq 27. Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés.

Une étude des effets cardiovasculaires (DECLARE) a été conduite avec la dapagliflozine 10 mg versus placebo chez 17 160 patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie cardiovasculaire établie afin d'évaluer l'effet du médicament sur les événements cardiovasculaires et rénaux.

Contrôle glycémique

Monothérapie

Une étude en double aveugle contrôlée versus placebo de 24 semaines (avec une période d'extension additionnelle) a été menée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la Dapagliflozine en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique est inadéquat. Le traitement par une dose quotidienne de la

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

dapagliflozine a entraîné des diminutions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 2).

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

Tableau 3. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo avec la dapagliflozine en monothérapie

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

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

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

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

*Valeur $p < 0,0001$ versus placebo

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

Associations avec d'autres médicaments

Lors d'une étude de non-infériorité contrôlée versus un comparateur actif de 52 semaines (avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines), la Dapagliflozine a été évalué en association à la metformine par rapport à un sulfamide hypoglycémiant (glipizide) en association à la metformine chez des patients dont le contrôle glycémique

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

Tableau 4. Résultats à la semaine 52 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine

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

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

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

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

^d Non infériorité versus l'association glipizide + metformine * Valeur p < 0,0001

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 5. Résultats d'études contrôlées versus placebo de 24 semaines (LOCF^a) portant sur la dapagliflozine en association à la metformine ou à la sitagliptine (avec ou sans metformine) Association thérapeutique

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

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

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

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

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 6. Résultats d'études contrôlées versus placebo de 24 semaines portant sur la dapagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) ou à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant Association thérapeutique

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

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

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

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

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

^eLRM: Analyse longitudinale de mesures répétées

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 7. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo portant sur la dapagliflozine associée à l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral)

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline ± hypoglycémiants oraux²	Placebo + Insuline hypoglycémiants oraux²
Nb	194	193
HbA1c (%)		8,46
Valeur initiale (moyenne)		
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	8,58	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c	-0,90	
(IC 95 %)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Poids corporel (kg)		94,21
Valeur initiale (moyenne)		
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	94,63	0,02
Différence par rapport au placebo ^c	-1,67	
(IC 95 %)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)		
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	77,96	73,96
Différence par rapport au placebo ^c	-1,16	5,08
(IC 95 %)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Patients avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg) INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
		RCP

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

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

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

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

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

En association avec la metformine chez les patients naïfs

Un total de 1236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé

(HbA1c $\geq 7,5$ % et ≤ 12 %) ont participé à deux études contrôlées avec comparateur actif d'une durée de 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine chez les patients naïfs versus chaque médicament pris individuellement.

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2000 mg par jour) a montré des améliorations significatives de l'HbA1c en comparaison avec le traitement par des médicaments pris individuellement (Tableau 6) et a conduit à des réductions plus importantes de la GAJ (comparé aux médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparé à la metformine).

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : — PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 8. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée d'une association thérapeutique de dapagliflozine et de metformine chez des patients naïfs

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

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

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

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

* Valeur $p < 0,0001$.

Association thérapeutique avec l'exénatide à libération prolongée

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 9. Résultats d'un essai de 28 semaines comparant l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter).

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

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

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

*p < 0.001, **p < 0.01.

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Les valeurs de P-values sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

Glycémie à jeun

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

Le traitement par l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a entraîné des réductions plus importantes de la GAJ à la semaine 28 : -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dl), en comparaison à -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dl) pour la dapagliflozine seule ($p < 0,001$) et à -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dl) pour l'exénatide seule ($p < 0,001$).

Glycémie postprandiale

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

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

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à des réductions significativement plus importantes de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 28 en comparaison à chaque substance seule.

Poids corporel

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

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

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a démontré une réduction significativement plus importante du poids en comparaison à chaque substance seule (Tableau 9).

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

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

Pression artérielle

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

Le traitement avec l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à la semaine 28 à une diminution significativement plus importante (-4,3 mmHg) de la pression artérielle systolique comparée à celle avec la dapagliflozine seule (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ou à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule (-1,2±0,8 mmHg, $p < 0,01$).

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

Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m², un traitement par dapagliflozine a montré une réduction de la pression artérielle systolique en position assise à la semaine 24 de -4,8 mmHg par rapport à une réduction de -1,7 mmHg pour le placebo ($p < 0,05$).

Contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée IRC 3A (DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²)

L'efficacité de la dapagliflozine a fait l'objet d'une évaluation au cours d'une étude spécifique chez des patients diabétiques avec un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m² et présentant une glycémie insuffisamment contrôlée avec les traitements standards. Le traitement par la dapagliflozine a permis des diminutions de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 10).

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

Tableau 10. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients diabétiques avec un DFG_e ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m²

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

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

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

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

* p<0,001

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

Effets cardiovasculaire et rénal

DECLARE (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, conduite afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les effets cardiovasculaires lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge ≥55 ans chez les hommes ou ≥60 ans chez les femmes et au moins une des caractéristiques suivantes : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire établie. Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie et 10 186 (59,4 %) ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire établie. 8 582 patients ont été 25 randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans. L'âge moyen des patients dans l'étude était de 63,9 ans, et 37,4 % étaient des femmes. En tout, 22,4 %

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

avaient un diabète depuis ≤ 5 ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m². À l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un DFGe ≤ 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques à l'inclusion, incluant metformine (82 %), insuline (41 %) et sulfamide hypoglycémiant (43 %). Les critères d'évaluation principaux étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique » (MACE) et le délai de survenue du premier événement du critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire ». Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère d'évaluation composite rénal et un critère de mortalité toutes causes confondues. Événements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE) La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité versus placebo pour le critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique » (p unilatérale

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiants. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.

Elimination

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

Linéarité

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

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

Population pédiatrique

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

Sexe

L'ASC₀₋₂ moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

Origine ethnique

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

Poids corporel

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

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

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose.

L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

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

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

	INOVIA 5 (Dapagliflozine 5 mg)	Référence : PH-ORG-DEV-0071-V00
	INOVIA 10 (Dapagliflozine 10 mg) Comprimé Pelliculés	RCP

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : Noyau : Prosolv 90 LM, lactose anhydre, crospovidone XL 10, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry beige (hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

24 mois

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 :

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires PHILADELPHIA Pharma, route de Tunis km 16 Sidi Salah Sfax.

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

-

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

-

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I)