

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

Diabète de type 1

Le traitement par INOVIA doit être initié et supervisé par des spécialistes du diabète de type 1.

La dose recommandée est de 5 mg une fois par jour.

La dapagliflozine doit exclusivement être administrée en complément de l'insuline.

Avant l'initiation du traitement par dapagliflozine :

- Les facteurs de risque d'acidocétose diabétique (ACD) doivent être évalués (voir rubrique 4.4).
- Il faut s'assurer que le taux de corps cétoniques est normal. En cas d'élévation du taux de corps cétoniques (taux sanguin de bêta-hydroxybutyrate supérieur à 0,6 mmol/L ou résultat urinaire positif (+)), le traitement par dapagliflozine ne doit pas être démarré tant que le taux de corps cétoniques n'est pas normal (voir rubrique 4.4).
- Il faut s'assurer que le patient est capable de surveiller son taux de corps cétoniques.
- Il est recommandé que les patients obtiennent plusieurs mesures initiales du taux de corps cétoniques sur une à deux semaines avant l'initiation du traitement par dapagliflozine, et les patients doivent savoir comment leur comportement et les circonstances peuvent affecter leur taux de corps cétoniques.
- Dans le cadre d'une séance de formation dédiée, il faut informer les patients du risque d'ACD, leur apprendre comment reconnaître les facteurs de risque, les signes et les symptômes d'ACD, et leur indiquer comment et quand contrôler leur taux de corps cétoniques et quelles mesures prendre en cas d'élévation du taux de corps cétoniques (voir rubrique 4.4).
- En cas de déplétion volémique, il est recommandé de la corriger avant l'initiation du traitement par dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Afin d'éviter une hypoglycémie avec la première dose de dapagliflozine, une réduction de 20 % du premier bolus d'insuline prandiale peut être envisagée. Les bolus suivants doivent être

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

ajustés individuellement en fonction de la glycémie. Aucune réduction de l'insuline basale n'est recommandée lors de l'initiation du traitement par dapagliflozine. Par la suite, l'insuline basale doit être ajustée en fonction de la glycémie. Si nécessaire, la réduction de la dose d'insuline doit être faite avec prudence afin d'éviter une cétose et une ACD.

Surveillance du taux de corps cétoniques pendant le traitement :

Pendant la première ou les deux premières semaines du traitement par dapagliflozine, le taux de corps cétoniques doit être surveillé régulièrement, puis la fréquence des dosages des corps cétoniques doit être personnalisée en fonction du mode de vie et/ou des facteurs du risque du patient (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés des mesures à prendre en cas d'élévation du taux de corps cétoniques. Les mesures recommandées figurent dans le Tableau 1. Il est préférable de mesurer le taux de corps cétoniques dans le sang plutôt que dans les urines.

Tableau 1

Stade clinique	Taux sanguin de corps cétoniques (bêtahydroxybutyrate)	Taux urinaire de corps cétoniques	Mesures
Cétonémie	0,6-1,5 mmol/L	Quantité minime ou faible +	Le patient devra peut-être prendre davantage d'insuline et boire de l'eau. Le patient doit mesurer sa glycémie et envisager de prendre davantage de glucides si la glycémie est normale ou basse. Le taux de corps cétoniques doit à nouveau être mesuré deux heures plus tard. Le patient doit immédiatement consulter un médecin et arrêter de prendre la dapagliflozine en l'absence de

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

			modification du taux et en présence de symptômes.
ACD imminente	>1,5-3,0 mmol/L	Quantité modérée ++	Le patient doit immédiatement consulter un médecin et arrêter de prendre la dapagliflozine. Le patient devra peut-être prendre davantage d'insuline et boire de l'eau. Le patient doit mesurer sa glycémie et envisager de prendre davantage de glucides si la glycémie est normale ou basse. Le taux de corps cétoniques doit à nouveau être mesuré deux heures plus tard.
ACD probable	>3,0 mmol/L	Quantité importante à très importante +++ / ++++	Le patient doit aller aux urgences sans tarder et arrêter de prendre la dapagliflozine. Le patient devra peut-être prendre davantage d'insuline et boire de l'eau. Le patient doit mesurer sa glycémie et envisager de prendre davantage de glucides si la glycémie est normale ou basse.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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.

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

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.

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

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

type 2 avec peu de peptides C ou un diabète autoimmun 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 14 mmol/L (250 mg/dL).

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

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

Diabète de type 1

Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète de type 1, les patients sous dapagliflozine ont présenté un nombre plus élevé d'événements de type ACD que ceux sous placebo (voir rubrique 4.8).

Avant l'initiation du traitement par dapagliflozine

Avant de commencer le traitement, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation de leur risque d'ACD.

La dapagliflozine ne doit pas être initiée quand les patients présentent un risque accru d'ACD,

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

à savoir :

- Les patients avec de faibles besoins en insuline.
- Les patients dont la dose d'insuline n'est pas optimale, qui ont récemment eu des problèmes de non-observance, qui font des erreurs récurrentes d'administration d'insuline ou qui sont peu susceptibles de suivre correctement leur insulinothérapie.
- Les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë ou d'une intervention chirurgicale.
- Les patients qui persistent à poursuivre une restriction calorique, une restriction glucidique ou un régime cétoène ou qui sous-dosent de manière chronique leur insuline (p. ex. pour rester en lipolyse).
- Les patients présentant des antécédents récents ou récurrents d'ACD.
- Les patients présentant une élévation du taux de corps cétoniques (taux sanguin de BHB supérieur à 0,6 mmol/L ou résultat urinaire positif (+)). En cas d'élévation du taux de corps cétoniques (taux sanguin de bêta-hydroxybutyrate de 0,6 mmol/L ou plus), le traitement par dapagliflozine ne doit pas être démarré tant que le taux de corps cétoniques n'est pas normal (voir rubrique 4.2).
- Les patients ne pouvant pas ou ne souhaitant pas surveiller leur taux de corps cétoniques.
- Les patients dont la consommation d'alcool est excessive ou qui font usage de drogues illicites

Les patients qui utilisent une pompe à insuline sont à risque accru d'ACD et doivent maîtriser l'utilisation de la pompe, les stratégies de résolution des problèmes en cas d'interruption de la délivrance d'insuline par la pompe (problèmes au niveau du site d'insertion, tubulure bouchée, réservoir vide, etc.) et l'utilisation d'un stylo ou d'une seringue pour réaliser des injections supplémentaires d'insuline si nécessaire en cas de défaillance de la pompe. Les patients doivent envisager de contrôler leur taux de corps cétoniques trois à quatre heures après un changement de pièces de la pompe. Les patients qui utilisent une pompe doivent également vérifier leur taux de corps cétoniques en cas de suspicion d'interruption de l'administration de l'insuline, indépendamment de la glycémie. Les injections d'insuline doivent être faites dans les 2 heures suivant une élévation inexplicée de la glycémie/cétonémie et le traitement par dapagliflozine doit être interrompu.

Il faut expliquer aux patients le risque d'ACD, en précisant qu'une ACD peut survenir même si la glycémie est en dessous de 14 mmol/L (250 mg/dL).

- Le patient doit apprendre comment reconnaître les facteurs de risque pouvant prédisposer à une cétose (y compris une cétose de jeûne) et à une ACD et comment reconnaître les signes et les symptômes d'ACD.
- La dapagliflozine doit uniquement être donnée aux patients qui sont capables de surveiller leur taux de corps cétoniques et qui savent quand cela est le plus approprié.

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

- La dapagliflozine doit uniquement être donnée aux patients ayant accès au matériel nécessaire pour doser les corps cétoniques et pouvant contacter immédiatement un clinicien en cas d'élévation du taux sanguin ou urinaire de corps cétoniques.
- Il faut expliquer aux patients les mesures à prendre en cas de suspicion de cétose/ACD et quand arrêter le traitement par dapagliflozine (voir rubrique 4.2).
- L'ACD doit être traitée conformément aux normes de soins. Des glucides supplémentaires peuvent être nécessaires en plus d'une hydratation et de l'administration d'insuline rapide (voir Tableau 1 à la rubrique 4.2)

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.

Pendant le traitement par dapagliflozine :

- L'insulinothérapie doit être optimisée continuellement.
- Si nécessaire pour prévenir une hypoglycémie, la réduction de la dose d'insuline doit être faite avec prudence afin d'éviter une cétose et une ACD (voir rubrique 4.2).
- En cas de réduction importante des besoins en insuline, l'arrêt du traitement par dapagliflozine doit être envisagé.

Surveillance du taux de corps cétoniques :

Il faut conseiller au patient de mesurer son taux de corps cétoniques (dans les urines ou le sang) en cas de signes ou de symptômes d'acidocétose. Il est préférable de mesurer le taux de corps cétoniques dans le sang plutôt que dans les urines. Le taux de corps cétoniques doit être surveillé régulièrement pendant la première ou les deux premières semaines, puis la fréquence des dosages des corps cétoniques doit être personnalisée en fonction du mode de vie et/ou des facteurs de risque du patient (voir rubrique 4.2). Le taux de corps cétoniques doit également être contrôlé dans les situations pouvant prédisposer à une ACD ou en majorer le risque.

Les patients doivent être informés des mesures à prendre en cas d'élévation du taux de corps cétoniques.

Les mesures recommandées figurent dans le Tableau 1 (voir rubrique 4.2).

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 :

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

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 hypoglycémiants, 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.

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.