

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **JARDIANCE**<sup>®</sup>

Comprimés d'empagliflozine

10 mg et 25 mg

Code ATC : A10BK03

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

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
5180 South Service Rd  
Burlington (Ontario) L7L 5H4

Date de préparation :  
11 avril 2019

N° 0278-13

Numéro de contrôle de la présentation : 221628

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	29
<b>PARTE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	31
ESSAIS CLINIQUES .....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	51
TOXICOLOGIE .....	51
RÉFÉRENCES .....	54
<b>PARTIE III: RENSEIGNEMENTS AUX CONSOMMATEURS .....</b>	<b>56</b>

# Pr JARDIANCE®

comprimés d'empagliflozine

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 10 mg et à 25 mg	Lactose <i>Pour la liste complète, voir la section <a href="#">FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</a>.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

**Monothérapie :** JARDIANCE (empagliflozine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2 à qui la metformine ne convient pas en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance.

**Traitement d'appoint :** JARDIANCE est indiqué pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients adultes atteints de diabète sucré de type 2, en association avec les agents suivants :

- metformine
- metformine et une sulfonylurée
- pioglitazone (seule ou avec la metformine)
- linagliptine et metformine
- insuline basale ou prandiale (seule ou avec la metformine)

lorsque la metformine seule ou le traitement actuel, associé à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, ne permet pas d'obtenir un équilibre glycémique adéquat (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Traitement d'appoint chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire établie :** JARDIANCE est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et au traitement standard pour réduire l'incidence de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui présentent également une maladie cardiovasculaire établie (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Importante limitation d'utilisation :** L'utilisation de JARDIANCE en association avec un mélange d'insulines (régulière ou analogue) n'a pas fait l'objet d'étude. JARDIANCE ne doit donc pas être administré en association avec un mélange d'insulines (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Personnes âgées (≥65 ans) :** JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Un risque plus élevé de manifestations indésirables a été observé chez les personnes âgées recevant JARDIANCE par rapport aux patients plus jeunes. L'utilisation de JARDIANCE chez cette population doit donc se faire avec prudence (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

**Enfants (<18 ans) :** JARDIANCE ne doit pas être utilisé chez les enfants, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans.

## CONTRE-INDICATIONS

JARDIANCE (empagliflozine) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Pour la liste complète des ingrédients, voir [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- les patients présentant une atteinte rénale grave (DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une néphropathie terminale ou les patients sous dialyse.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 traités par JARDIANCE et d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2), y compris des cas mortels. Certains de ces cas étaient atypiques avec des valeurs glycémiques inférieures à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (Voir [MANIFESTATIONS INDESIRABLES](#)).
- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques tels que difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur abdominale, confusion, anorexie, soif excessive et fatigue inhabituelle ou somnolence, et ce, peu importe le taux de sucre dans le sang. Le cas échéant, le traitement par JARDIANCE doit être **interrompu immédiatement**.
- JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients présentant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients.

#### Généralités

JARDIANCE (empagliflozine) n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

#### Cardiovasculaire

**Emploi chez les patients présentant un risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique :** L'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

En raison de son mode d'action, JARDIANCE cause une diurèse, laquelle peut être associée à une baisse de la tension artérielle (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute de la tension artérielle provoquée par l'empagliflozine pourrait présenter un risque, tels que les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue, les patients prenant des antihypertenseurs (en particulier des diurétiques de l'anse), les patients âgés, les patients qui ont une tension artérielle systolique basse ou les patients qui présentent des maladies intercurrentes pouvant causer une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une étroite surveillance de l'état volémique est recommandée. L'arrêt temporaire du traitement par JARDIANCE doit être envisagé chez les patients qui présentent une déplétion volémique et

ce, jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)).

### **Accidents vasculaires cérébraux (AVC)**

Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, JARDIANCE (groupes de traitement par empagliflozine à 10 mg et à 25 mg combinés) a été associé à une tendance à un risque accru d'AVC mortel et non mortel non significative comparativement au groupe placebo : RRI 1,18 (IC à 95 % de 0,89 à 1,56) (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Un lien de causalité entre JARDIANCE et l'AVC n'a pas été établi; toutefois, la prudence est de mise chez les patients présentant un risque élevé d'accidents vasculaires cérébraux.

### **Fonction endocrinienne et métabolisme**

**Acidocétose diabétique :** Des cas, y compris des cas mortels, d'acidocétose diabétique, affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés après la commercialisation du produit et dans le cadre d'essais cliniques chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 et traités par JARDIANCE et d'autres inhibiteurs du SGLT-2. Dans certains cas déclarés, le tableau clinique de l'affection était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée (inférieure à 13,9 mmol/L [250 mg/dL]).

JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients. Le diagnostic de diabète sucré de type 2 doit donc être confirmé avant l'instauration du traitement par JARDIANCE.

Il faut penser à l'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme les nausées, les vomissements, l'anorexie, une douleur abdominale, une soif excessive, une difficulté à respirer, la confusion, une fatigue inhabituelle ou la somnolence.

**Si ces symptômes se manifestent, et ce, peu importe les valeurs glycémiques, le traitement par JARDIANCE doit être interrompu et il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique.**

L'interruption du traitement par JARDIANCE doit être envisagée chez les patients atteints de diabète de type 2 hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une affection médicale aiguë grave.

Lors d'essais cliniques, il a été démontré que les inhibiteurs du SGLT-2 augmentent le taux de cétones dans le sang. Les situations qui peuvent déclencher une acidocétose diabétique pendant le traitement par l'empagliflozine comprennent un régime alimentaire très hypoglycémique (l'association des deux peut augmenter la production de corps cétoniques), la déshydratation, la consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. JARDIANCE doit être utilisé avec prudence dans de tels cas. Une surveillance étroite est nécessaire chez ces patients.

La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Utilisation en association avec des médicaments connus pour causer une hypoglycémie :** On sait que l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline sont susceptibles de causer une hypoglycémie. Dans un essai clinique, l'utilisation de JARDIANCE en association avec un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée) ou une insuline a été associée à un taux plus élevé d'hypoglycémie par rapport au placebo (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Par conséquent, il peut être nécessaire de diminuer la dose d'insuline ou du sécrétagogue de l'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec JARDIANCE (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Élévation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) :** Des hausses du C-LDL proportionnelles à la dose ont été observées pendant le traitement par JARDIANCE (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Le taux de C-LDL doit être surveillé et traité au besoin.

### **Appareil génito-urinaire**

**Mycoses génitales :** JARDIANCE augmente le risque de mycoses génitales, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de telles infections (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller et traiter au besoin.

**Infections des voies urinaires (y compris la septicémie urinaire et la pyélonéphrite) :** JARDIANCE augmente le risque d'infections des voies urinaires (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Des cas d'infection des voies urinaires grave, y compris de septicémie urinaire et de pyélonéphrite ayant parfois nécessité l'hospitalisation, ont été signalés après la commercialisation chez des patients traités par inhibiteurs du SGLT-2, y compris JARDIANCE. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection des voies urinaires et, si indiqué, instaurer promptement un traitement.

Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, l'incidence de septicémie urinaire était plus élevée dans les groupes traités par l'empagliflozine que dans le groupe placebo (0,3 % pour l'empagliflozine à 10 mg, 0,5 % pour l'empagliflozine à 25 mg et 0,1 % pour le placebo).

**Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) :** Des cas de fasciite nécrosante du périnée (également appelée gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare, mais grave et possiblement mortelle, ont été signalés après la commercialisation du produit chez des femmes et des hommes atteints de diabète sucré recevant des inhibiteurs du SGLT-2, y compris JARDIANCE. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

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

### **Hématologique**

**Élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite :** Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, ainsi que la fréquence de valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées, ont augmenté chez les patients traités par JARDIANCE (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Des élévations considérables du taux de transaminases hépatiques ont été signalées chez les patients recevant l'empagliflozine dans les essais cliniques. Un lien causal entre cette élévation et l'empagliflozine n'a toutefois pas été établi (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'utilisation de l'empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant une atteinte hépatique grave.

### **Immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité :** JARDIANCE est contre-indiqué chez les patients présentant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un ou l'autre des excipients (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Des réactions graves d'hypersensibilité, y compris des éruptions cutanées, un œdème de Quincke et des urticaires, ont été signalées avec JARDIANCE après la commercialisation du produit (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)). Si une réaction d'hypersensibilité devait survenir, le traitement par JARDIANCE doit être interrompu; le traitement standard de la réaction doit être instauré immédiatement et l'état du patient doit être surveillé jusqu'à ce que les signes et symptômes se soient résorbés.

### **Rénal**

JARDIANCE entraîne la contraction du volume intravasculaire, augmente le taux sérique de créatinine et diminue le DFGe de façon proportionnelle à la dose. L'instauration du traitement par JARDIANCE peut causer des anomalies au niveau de la fonction rénale. Les patients présentant une hypovolémie sont plus sensibles à ces changements (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#)).

Le bienfait hypoglycémiant de JARDIANCE diminue au fur et à mesure que la fonction rénale diminue, mais ne s'est pas avéré significatif sur le plan statistique chez les sujets présentant un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), [Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale \(essai 1245.36\)](#)).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et régulièrement par la suite.

L'utilisation de JARDIANCE est contre-indiquée chez les patients dont le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, une surveillance plus étroite des biomarqueurs glycémiqes et rénaux, ainsi que des signes et symptômes d'un dysfonctionnement rénal est recommandée, plus particulièrement si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.



L'interruption du traitement par JARDIANCE est recommandée si le DFGe chute en deçà de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant le traitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Des cas de lésion rénale aiguë, dont certains ont nécessité l'hospitalisation et une dialyse, ont été signalés suivant la commercialisation chez des patients ayant reçu des inhibiteurs du SGLT-2. Avant d'instaurer un traitement par JARDIANCE, il faut tenir compte des facteurs qui peuvent prédisposer les patients à une lésion rénale aiguë, y compris l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments concomitants (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA, AINS). Il faut envisager l'interruption temporaire du traitement par JARDIANCE en présence de toute situation de consommation orale réduite (telle qu'une maladie aiguë ou le jeûne) ou de perte de liquides (telle qu'une maladie gastro-intestinale ou une exposition excessive à la chaleur); il faut surveiller l'apparition de tout signe et symptôme de lésion rénale aiguë chez ces patients. En cas de lésion rénale aiguë, l'utilisation de JARDIANCE doit être interrompue immédiatement et un traitement doit être instauré.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** JARDIANCE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, les données sur son utilisation chez les femmes enceintes étant limitées. En cas de grossesse, il faut mettre fin au traitement par JARDIANCE. D'après les résultats d'études menées chez des animaux, les inhibiteurs du SGLT-2 peuvent nuire au développement et à la maturation des reins (voir [TOXICOLOGIE](#)).

**Femmes qui allaitent :** JARDIANCE ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de JARDIANCE dans le lait maternel humain. Les données d'études menées chez des animaux ont démontré que l'empagliflozine est excrétée dans le lait maternel à des taux atteignant jusqu'à cinq fois les taux observés dans le plasma maternel (voir [TOXICOLOGIE](#)). Étant donné que la maturation fonctionnelle des reins se poursuit pendant les deux premières années de vie chez l'humain, l'utilisation de JARDIANCE durant l'allaitement pourrait poser un risque pour le développement des reins.

**Enfants (<18 ans) :** JARDIANCE ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez cette population.

**Personnes âgées (≥65 ans) :** JARDIANCE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Dans les études cliniques contrôlées, menées à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE, 2 721 (32 %) des patients traités par l'empagliflozine avaient 65 ans et plus et 491 (6 %), 75 ans et plus. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez cette population.

Comparativement aux patients plus jeunes, les patients âgés recevant JARDIANCE présentaient un risque plus élevé de manifestations indésirables liées aux infections urinaires, ce risque étant encore plus élevé chez les patients de 75 ans et plus. Les patients de ≥75 ans prenant JARDIANCE présentaient un risque accru de manifestations indésirables liées à la déplétion volémique. On s'attend à ce que JARDIANCE ait une efficacité antihyperglycémique réduite

chez les patients âgés, car ces derniers sont plus susceptibles de présenter une atteinte rénale. JARDIANCE devrait donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE](#), [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) :** La glycémie et les taux d'HbA1c doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par JARDIANCE.

En raison du mode d'action de JARDIANCE, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

**Fonction rénale :** L'utilisation de JARDIANCE est contre-indiquée chez les patients présentant un DFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et régulièrement par la suite, et de façon plus fréquente chez les patients dont le DFGe baisse à moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [CONTRE-INDICATIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout médicament concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

**Réduction du volume intravasculaire :** L'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients présentant une déplétion volémique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Avant l'instauration du traitement par JARDIANCE, l'état volémique doit être évalué, particulièrement chez les patients à risque (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Cardiovasculaire](#), et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), et en présence de maladies intercurrentes pouvant causer une perte liquidienne (p. ex., maladie gastro-intestinale) chez des patients qui prennent déjà JARDIANCE. Une étroite surveillance de l'état volémique de ces patients (p. ex., examen physique, mesures de la tension artérielle et épreuves de laboratoire, y compris dosage de l'hématocrite et des électrolytes sériques, tests de la fonction rénale) est recommandée. L'arrêt temporaire du traitement par JARDIANCE doit être envisagé jusqu'à la correction de la perte liquidienne.

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

## **MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des manifestations indésirables du médicament**

Au total, 10 004 patients atteints de diabète de type 2 ont reçu JARDIANCE dans le cadre d'études cliniques visant à évaluer l'efficacité de JARDIANCE, utilisé seul ou en association avec d'autres antidiabétiques.

Sur les 2 971 patients qui ont participé aux essais de 18 à 24 semaines à double insu et contrôlés par placebo, 995 ont reçu le placebo, 999 ont reçu JARDIANCE à 10 mg, et 977 ont reçu JARDIANCE à 25 mg.

Dans ces essais, la fréquence des manifestations indésirables ayant motivé l'abandon du traitement était similaire pour les groupes de traitement par placebo (5,3 %), JARDIANCE à 10 mg (4,8 %) et JARDIANCE à 25 mg (4,9 %).

La manifestation indésirable la plus courante était l'hypoglycémie. La fréquence de celle-ci variait selon le traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#), [Hypoglycémie](#)). Dans l'ensemble, la fréquence des manifestations indésirables avec JARDIANCE et la fréquence des manifestations indésirables ayant motivé l'abandon du traitement par JARDIANCE étaient similaires à celles du placebo.

### **Manifestations indésirables du médicament déclarées au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des manifestations indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans les essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les manifestations indésirables d'un médicament qui sont tirées d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Le [Tableau 1](#) présente les manifestations indésirables, sans égard à la cause, survenues chez  $\geq 1$  % des patients recevant JARDIANCE et plus souvent que dans le groupe placebo (à l'exception de l'hypoglycémie) qui ont été recensées dans l'ensemble des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et dans l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'appoint à l'insuline.

**Tableau 1 Manifestations indésirables déclarées chez  $\geq 1$  % des patients traités par JARDIANCE et à une fréquence plus élevée que dans le groupe placebo**

Organe ou système Terme privilégié	JARDIANCE 10 mg n=999 N (%)	JARDIANCE 25 mg n=977 N (%)	Placebo n=995 N (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Nausée	23 (2,3)	11 (1,1)	14 (1,4)
Constipation	14 (1,4)	8 (0,8)	12 (1,2)
Mal de dents	10 (1,0)	3 (0,3)	5 (0,5)
Bouche sèche	3 (0,3)	10 (1,0)	1 (0,1)
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>			
Fatigue	19 (1,9)	6 (0,6)	11 (1,1)
Soif	15 (1,5)	12 (1,2)	0 (0)
<b>Infections et infestations</b>			
Infection des voies urinaires	82 (8,2)	60 (6,1)	58 (5,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	31 (3,1)	39 (4,0)	38 (3,8)
Infection vaginale <sup>1</sup>	6 (1,4)	4 (1,0)	2 (0,4)
Bronchite	13 (1,3)	9 (0,9)	10 (1,0)
Gastro-entérite	13 (1,3)	10 (1,0)	9 (0,9)

Organe ou système Terme privilégié	JARDIANCE 10 mg n=999 N (%)	JARDIANCE 25 mg n=977 N (%)	Placebo n=995 N (%)
Sinusite	11 (1,1)	9 (0,9)	7 (0,7)
Candidose vulvovaginale <sup>1</sup>	5 (1,1)	3 (0,7)	0 (0)
Mycose vulvovaginale <sup>1</sup>	4 (0,9)	7 (1,7)	0 (0)
Grippe	9 (0,9)	12 (1,2)	11 (1,1)
Vulvite <sup>1</sup>	0 (0)	5 (1,2)	0 (0)
<b>Examens</b>			
Perte de poids	5 (0,5)	14 (1,4)	2 (0,2)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hypoglycémie	78 (7,8)	79 (8,1)	61 (6,1)
Dyslipidémie	39 (3,9)	28 (2,9)	34 (3,4)
Hyperlipidémie	8 (0,8)	12 (1,2)	8 (0,8)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	24 (2,4)	22 (2,3)	22 (2,2)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	10 (1,0)	7 (0,7)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	19 (1,9)	15 (1,5)	5 (0,5)
Polyurie	14 (1,4)	10 (1,0)	1 (0,1)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>			
Balanoposthite <sup>2</sup>	7 (1,3)	1 (0,2)	0 (0)
Prurit vulvovaginal <sup>1</sup>	11 (2,5)	8 (1,9)	3 (0,6)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	14 (1,4)	12 (1,2)	11 (1,1)

<sup>1</sup> Pourcentages calculés avec le nombre de femmes dans chaque groupe comme dénominateur : placebo (n=481), JARDIANCE à 10 mg (n=443), JARDIANCE à 25 mg (n=420)

<sup>2</sup> Pourcentages calculés avec le nombre d'hommes dans chaque groupe comme dénominateur : placebo (n=514), JARDIANCE à 10 mg (n=556), JARDIANCE à 25 mg (n=557)

### **Manifestations indésirables du médicament moins fréquentes déclarées au cours des essais cliniques (<1 %)<sup>a</sup>**

**Infections et infestations :** Balanite, balanite à *Candida*, candidurie, candidose génitale, infection génitale, mycose génitale, infection génito-urinaire, infection pénienne, pyélonéphrite, abcès au scrotum, infection bactérienne des voies urinaires, mycose urogénitale, septicémie urinaire, vaginite bactérienne, vulvovaginite.

**Examens :** Baisse de la glycémie, augmentation du taux sanguin de créatinine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation de l'hématocrite.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Déshydratation, hypovolémie.

**Troubles rénaux et urinaires :** Nycturie, oligurie, atteinte rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie.

<sup>a</sup> Les manifestations indésirables du médicament ont été déterminées d'après une évaluation complète de la vraisemblance biologique, du mode d'action, du lien entre la dose et le taux d'incidence, du délai avant l'apparition, de la gravité et de l'uniformité des constatations dans l'ensemble des études cliniques pivots de phase III.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit.**

**Troubles vasculaires : Hypotension, hypotension orthostatique.**

**Tableau 2 Manifestations indésirables graves et/ou inattendues signalées à une fréquence plus élevée qu'avec le placebo pendant le traitement par JARDIANCE dans le cadre de l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG**

Organe ou système/Terme privilégié MedDRA	JARDIANCE à 10 mg N=2 345 n (%)	JARDIANCE à 25 mg N=2 342 n (%)	Placebo N=2 333 n (%)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Éruption cutanée	43 (1,8)	53 (2,3)	34 (1,5)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Ostéoporose <sup>a</sup>	25 (1,1)	16 (0,7)	13 (0,6)
<b>Infections et infestations</b>			
Septicémie urinaire	6 (0,3)	11 (0,5)	3 (0,1)
Pyélonéphrite	3 (0,1)	10 (0,4)	4 (0,2)
<b>Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris les kystes et les polypes)</b>			
Néoplasme au pancréas malin <sup>a,b</sup>	6 (0,3)	6 (0,3)	2 (0,1)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Hépatomégalie	5 (0,2)	4 (0,2)	2 (0,1)
<b>Troubles vasculaires</b>			
Thrombose veineuse profonde	3 (0,1)	10 (0,4)	5 (0,2)
<b>Troubles du métabolisme et de l'alimentation</b>			
Acidocétose diabétique <sup>a</sup>	3 (0,1)	1 (0,04)	1 (0,04)

a) Selon un regroupement de termes

b) Jusqu'à la fin de l'essai

### Description de certaines manifestations indésirables

**Hypoglycémie :** La fréquence de l'hypoglycémie variait selon le type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir [Tableau 3](#)). L'incidence d'hypoglycémie était plus élevée lorsque JARDIANCE était utilisé avec une insuline ou une sulfonylurée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Tableau 3 Incidence d'hypoglycémie générale<sup>a</sup> et grave<sup>b</sup> dans les études cliniques contrôlées par placebo**

<b>Monothérapie (24 semaines)</b>			
	Placebo (n=229)	JARDIANCE à 10 mg (n=224)	JARDIANCE à 25 mg (n=223)
Générale (%)	0,4	0,4	0,4
Grave (%)	0	0	0
<b>Traitement de fond avec la metformine (24 semaines)</b>			
	Placebo + metformine (n=206)	JARDIANCE à 10 mg + metformine (n=217)	JARDIANCE à 25 mg + metformine (n=214)
Générale (%)	0,5	1,8	1,4
Grave (%)	0	0	0
<b>Traitement de fond avec la metformine + sulfonylurée (24 semaines)</b>			
	Placebo	JARDIANCE à 10 mg +	JARDIANCE à 25 mg +

	(n=225)	metformine + sulfonyleurée (n=224)	metformine + sulfonyleurée (n=217)
Générale (%)	8,4	16,1	11,5
Grave (%)	0	0	0
<b>Traitement de fond avec la pioglitazone ± metformine (24 semaines)</b>			
	Placebo (n=165)	JARDIANCE à 10 mg + pioglitazone ± metformine (n=165)	JARDIANCE à 25 mg + pioglitazone ± metformine (n=168)
Générale (%)	1,8	1,2	2,4
Grave (%)	0	0	0
<b>En association avec des IQM* d'insuline (18 semaines)</b>			
	Placebo (n=53)	JARDIANCE à 10 mg (n=58)	JARDIANCE à 25 mg (n=52)
Générale (%)	30,2	41,4	40,4
Grave (%)	0	1,7	0
<b>En association avec des IQM d'insuline + metformine (18 semaines)</b>			
	Placebo (n=135)	JARDIANCE à 10 mg (n=128)	JARDIANCE à 25 mg (n=137)
Générale (%)	40	39,1	41,6
Grave (%)	0,7	0	0,7
<b>Patients à risque élevé d'événements cardiovasculaires (essai EMPA-REG OUTCOME)</b>			
	Placebo (n=2 333)	JARDIANCE à 10 mg (n=2 345)	JARDIANCE à 25 mg (n=2 342)
Générale (%)	27,9	28,0	27,6
Grave (%)	1,5	1,4	1,3
<b>En association avec la metformine et la linagliptine (24 semaines)</b>			
	Placebo (n=110)	JARDIANCE à 10 mg (n=112)	JARDIANCE à 25 mg (n=110)
Générale (%)	0,9	0,0	2,7
Grave (%)	0,0	0,0	0,9

<sup>a</sup> Hypoglycémie générale : glycémie plasmatique ou capillaire inférieure ou égale à 3,89 mmol/L

<sup>b</sup> Hypoglycémie grave : assistance requise, peu importe la mesure de la glycémie

\* IQM : injections quotidiennes multiples

**Mycoses génitales :** Dans une analyse des données groupées des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et de l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo portant sur le traitement d'appoint à l'insuline, les cas de candidose vaginale, de vulvovaginite, de balanite et d'autres infections génitales étaient plus fréquents dans les groupes JARDIANCE à 10 mg (4,1 %) et à 25 mg (3,7 %) que dans le groupe placebo (0,9 %). Les patients ayant des antécédents d'infections génitales étaient plus prédisposés à ces réactions.

Les infections génitales étaient plus fréquentes chez les femmes (JARDIANCE à 10 mg : 5,4 % ; JARDIANCE à 25 mg : 6,4 % ; placebo : 1,5 %) que chez les hommes (JARDIANCE à 10 mg : 3,1 % ; JARDIANCE à 25 mg : 1,6 % ; placebo : 0,4 %). Dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, 0,2 % des patients ont abandonné l'étude en raison d'infections génitales, par rapport à 0 % dans le groupe placebo.

Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, des infections génitales ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE comparativement au placebo et plus souvent chez les femmes (9,2 %, 10,8 % et 2,6 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg ou le placebo, respectivement) que chez les hommes (5,4 %, 4,6 % et 1,5 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg ou le placebo, respectivement).

Les cas de phimosis étaient plus fréquents chez les patients traités par JARDIANCE à 10 mg (moins de 0,1 %) et JARDIANCE à 25 mg (0,1 %) que dans le groupe placebo (0 %) dans les essais regroupés contrôlés par placebo d'une durée de 24 semaines. Dans le sous-groupe de patients masculins dans le cadre de l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, l'incidence de phimosis déclarée était de 0,3 % dans le groupe de l'empagliflozine à 10 mg, de 0,8 % dans le groupe de l'empagliflozine à 25 mg et de 0,2 % dans le groupe du placebo.

**Augmentation des mictions :** Dans le cadre de cinq essais cliniques contrôlés par placebo, des manifestations indésirables liées à l'augmentation des mictions (p. ex., polyurie, pollakiurie et nycturie) ont été déclarées par 3,4 %, 3,2 % et 1,0 % des patients dans les groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement. Des cas de nycturie ont été signalés par 0,3 %, 0,8 % et 0,4 % des patients traités par JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement.

**Infections des voies urinaires :** Dans une analyse des données groupées des cinq essais cliniques de 24 semaines contrôlés par placebo et de l'étude de 18 semaines contrôlée par placebo et portant sur le traitement d'appoint à l'insuline, des infections urinaires (p. ex., infection des voies urinaires, bactériurie asymptomatique et cystite) sont survenues chez 9,3 %, 7,6 % et 7,6 % des patients des groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement. Les patients ayant des antécédents d'infections urinaires chroniques ou récurrentes étaient plus susceptibles à ces réactions.

Les infections urinaires étaient plus fréquentes chez les femmes (18,3 % et 15,5 % pour JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 12,5 % pour le placebo) que chez les hommes (2,2 % et 1,6 % pour JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, respectivement; 3,1 % pour le placebo). L'incidence de pyélonéphrite et de septicémie urinaire était inférieure à 0,1 % chez les patients traités par JARDIANCE et semblable à celle observée dans le groupe placebo.

Chez les patients âgés traités par JARDIANCE, l'incidence d'infections urinaires était plus élevée, par rapport au groupe placebo, que chez les patients plus jeunes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Déplétion volémique et hypotension :** Des manifestations indésirables liées à une déplétion volémique (y compris les termes prédéfinis suivants : baisse de la tension artérielle [ambulatoire], baisse de la tension artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) ont été déclarées chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients traités par JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement. L'incidence de déplétion volémique était plus élevée chez les patients de  $\geq 75$  ans; des manifestations indésirables ont été déclarées chez 2,3 %, 4,4 % et 2,1 % des patients des groupes JARDIANCE à 10 mg, JARDIANCE à 25 mg et placebo, respectivement.



**Augmentation du taux sanguin de créatinine et diminution du débit de filtration glomérulaire :** Dans le cadre d'études à double insu contrôlées par placebo d'une durée maximale de 76 semaines, des augmentations du taux de créatinine (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg = 0,02 mg/dL; empagliflozine à 25 mg = 0,01 mg/dL) et des diminutions du débit de filtration glomérulaire estimé (changement moyen par rapport à la valeur initiale après 12 semaines : empagliflozine à 10 mg = -1,34 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; empagliflozine à 25 mg = -1,37 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ont été observées. Ces changements étaient réversibles chez certains patients avec la poursuite du traitement ou après l'interruption du médicament (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Rénal. Voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), Fonction rénale).

Dans le cadre de l'essai EMPA-REG OUTCOME, on a observé une rectification de la diminution du DFGe suivant l'interruption du traitement, ce qui semble suggérer des changements hémodynamiques aigus (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Patients présentant une atteinte rénale :** Dans une étude de 52 semaines visant à comparer JARDIANCE au placebo comme traitement d'appoint au traitement antidiabétique préexistant chez 741 patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)). Les taux de manifestations indésirables liées à l'atteinte rénale, à la déplétion volémique et aux infections urinaires et génitales augmentaient avec la détérioration de la fonction rénale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). L'utilisation de JARDIANCE a été associée à une augmentation du taux sérique de créatinine et à une diminution du DFGe; les variations moyennes des valeurs étant plus marquées chez les patients présentant une atteinte rénale modérée au départ (DFGe de 30 à <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Après 24 semaines, le DFGe des patients présentant une atteinte rénale modérée accusait une baisse de 3,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe empagliflozine à 25 mg par rapport à 0,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo. Par rapport aux données groupées provenant de l'ensemble des patients participant aux essais cliniques de 24 semaines, le DFGe affichait une baisse de 1,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 0,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans les groupes empagliflozine à 25 mg et placebo, respectivement.

**Acidocétose diabétique :** Des cas, y compris des cas mortels, d'acidocétose diabétique, affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation d'urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 et traités par JARDIANCE et d'autres inhibiteurs du SGLT-2. JARDIANCE n'est pas indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1 et, par conséquent, ne doit pas être utilisé chez ces patients. Dans certains cas, le tableau clinique de l'affection était atypique, les valeurs glycémiques n'affichant qu'une hausse modérée (<13,9 mmol/L [250 mg/dL]) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction endocrinienne et métabolisme](#)).

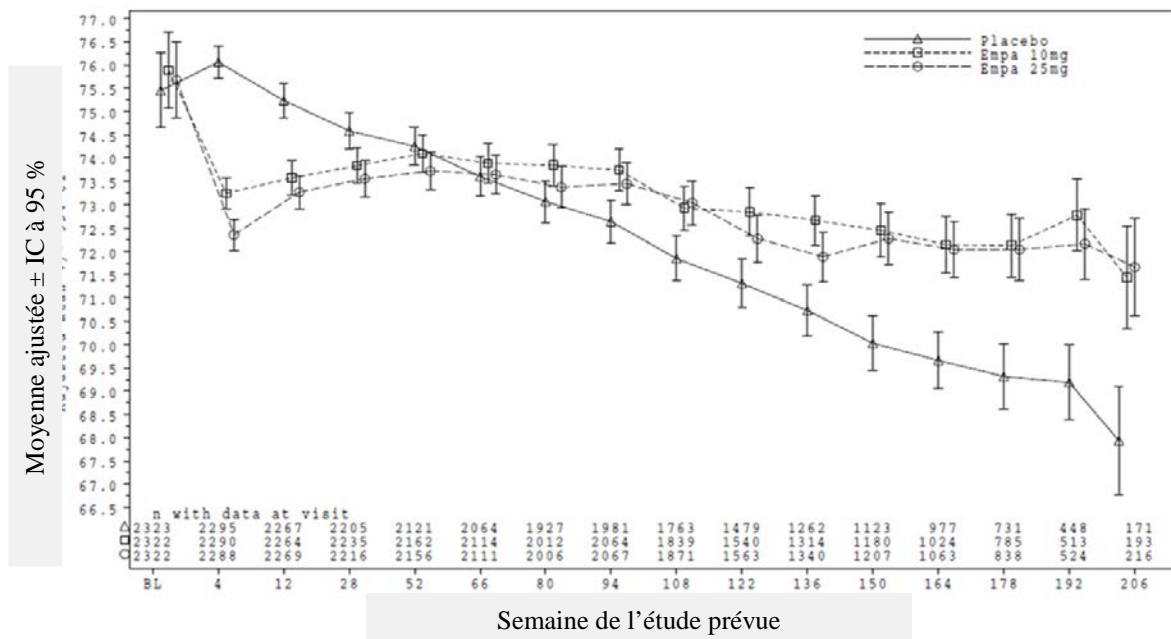
Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, des cas d'une manifestation indésirable grave appelée acidocétose diabétique sont survenus à un taux de 0,05/100 patients-années dans le groupe de l'empagliflozine à 10 mg et de 0,02/100 patients-années dans le groupe de l'empagliflozine à 25 mg. Dans le groupe du placebo, un cas (0,02/100 patients-années) d'acidocétose diabétique non grave a été signalé.



## Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biochimiques

*Augmentation du taux sérique de créatinine et diminution du DFGe* : Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du DFGe ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ) à la semaine 24 était de -0,55 pour JARDIANCE à 10 mg, de -1,41 pour JARDIANCE à 25 mg et de -0,32 pour le placebo. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale du taux de créatinine ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) était de 0,66 pour JARDIANCE à 10 mg, de 1,28 pour JARDIANCE à 25 mg et de 0,35 pour le placebo.

Dans le cadre de l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, on a observé initialement une baisse du DFGe moyen dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, laquelle s'est ensuite stabilisée alors que le DFGe moyen dans le groupe du placebo a montré une diminution progressive (voir [Figure 1](#)).



**Figure 1 : Graphique du profil dans le temps du DFGe moyen corrigé – doses d'empagliflozine individuelles vs placebo**

*Électrolytes* : Les variations suivantes des taux sériques d'électrolytes par rapport aux valeurs initiales, significatives sur le plan statistique, ont été observées pendant le traitement par JARDIANCE (voir [Tableau 4](#)).

**Tableau 4 Variations moyennes par rapport aux valeurs initiales des taux d'électrolytes ajustées en fonction du placebo à la semaine 12 dans l'essai EMPA-REG**

Analyte [plage normale, unité]	Valeur initiale moyenne (ET)	Variation moyenne par rapport à la valeur initiale ajustée pour le placebo à la semaine 12 (IC à 95 %)	Valeur <i>p</i>
<b>Sodium [135 – 145 mmol/L]</b>			
JARDIANCE à 10 mg	141,04 (0,06)	0,46 (0,32, 0,60)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	141,12 (0,07)	0,55 (0,41, 0,69)	<0,0001
<b>Potassium [3,5 – 5,0 mmol/L]</b>			
JARDIANCE à 10 mg	4,54 (0,01)	-0,02 (-0,04, 0,00)	0,1034
JARDIANCE à 25 mg	4,54 (0,01)	-0,03 (-0,05, 0,00)	0,0370
<b>Magnésium [0,75 – 0,95 mmol/L]</b>			
JARDIANCE à 10 mg	0,77 (0,00)	0,07 (0,07, 0,08)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	0,78 (0,00)	0,08 (0,08, 0,08)	<0,0001
<b>Bicarbonate [24 – 30 mmol/L]</b>			
JARDIANCE à 10 mg	25,72 (0,07)	-0,35 (-0,50, -0,19)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	25,76 (0,07)	-0,48 (-0,64, -0,33)	<0,0001
<b>Phosphate [0,80 – 1,50 mmol/L]</b>			
JARDIANCE à 10 mg	1,16 (0,00)	0,06 (0,05, 0,07)	<0,0001
JARDIANCE à 25 mg	1,16 (0,00)	0,07 (0,06, 0,08)	<0,0001

ET = erreur type,

L'analyse ANCOVA pour la semaine 12 comprend les valeurs initiales des électrolytes et le taux d'HbA1c initial comme covariantes linéaires, et le DFGe initial, l'IMC initial, la région géographique et le traitement comme effets fixes.

Les déviations de la plage normale suivantes au début de l'étude à une valeur inférieure ou supérieure à la plage normale à la pire valeur observée sous traitement ont été signalées chez les patients traités dans l'essai EMPA-REG :

- Des hausses du taux sérique de sodium au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez les patients ayant reçu le placebo (6,8 %, 6,7 % et 4,4 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg, et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de potassium en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues légèrement plus souvent chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (4,8 %, 4,4 % et 3,9 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des baisses du taux sérique de magnésium en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients ayant reçu le placebo (13,8 %, 11,7 % et 35,0 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement), alors que des hausses du taux sérique de magnésium au-delà de la limite supérieure de la normale sont

survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (2,0 %, 2,7 % et 0,8 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).

- Des baisses du taux sérique de bicarbonate en-dessous de la limite inférieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez ceux ayant reçu le placebo (43,0 %, 44,2 % et 34,7 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).
- Des hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la limite supérieure de la normale sont survenues plus fréquemment chez les patients traités par JARDIANCE que chez les patients ayant reçu le placebo (11,8 %, 12,6 % et 9,7 % pour JARDIANCE à 10 mg, à 25 mg et le placebo, respectivement).

Des hausses du taux sérique de phosphate au-delà de la plage normale sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant l'empagliflozine que ceux recevant le placebo (JARDIANCE à 10 mg : 1,5 %; JARDIANCE à 25 mg : 1,9 %; placebo : 0,4 %) dans le cadre de quatre essais contrôlés par placebo regroupés.

*Cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL) :* Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, des élévations du taux de C-LDL ont été observées avec JARDIANCE. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale du C-LDL corrigée en fonction du placebo était de 2,3 mg/dL (3,5 %) pour JARDIANCE à 10 mg et de 3,3 mg/dL (4,6 %) pour JARDIANCE à 25 mg.

*Acide urique :* Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, des baisses significatives sur le plan statistique du taux d'acide urique ont été observées à la plupart des points dans le temps durant le traitement par empagliflozine. À la semaine 12, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale ajustée en fonction du placebo était de -0,36 mg/dL dans les groupes de traitement par l'empagliflozine à 10 et à 25 mg ( $p < 0,0001$ ).

*Hématocrite :* Dans une analyse des données groupées de quatre essais contrôlés par placebo, des augmentations de l'hématocrite ont été observées avec JARDIANCE. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3 % dans le groupe JARDIANCE à 10 mg, de 2,6 % dans le groupe JARDIANCE à 25 mg et de -0,8 % dans le groupe placebo. Des hausses de l'hématocrite ou du taux d'hémoglobine au-delà des plages normales sont survenues plus fréquemment chez les patients recevant l'empagliflozine que ceux recevant le placebo (JARDIANCE à 10 mg : 2,5 %; JARDIANCE à 25 mg : 3,2 %; placebo : 0,5 %).

Dans l'essai sur les résultats cardiovasculaires EMPA-REG, des différences significatives sur le plan statistique ( $p < 0,0001$ ) comparativement au placebo au niveau de la variation moyenne par rapport à la valeur initiale du taux d'hématocrite ont été observées de la semaine 12 à la semaine 206, inclusivement (2,21 % dans le groupe de l'empagliflozine à 10 mg, 2,56 % dans le groupe de l'empagliflozine à 25 mg à la semaine 12).

### **Manifestations indésirables du médicament signalées après la commercialisation**

Les manifestations indésirables additionnelles suivantes ont été identifiées durant l'utilisation après l'approbation du produit. Étant donné que ces manifestations sont signalées de manière volontaire dans une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal avec l'exposition au médicament.

**Métabolisme** : acidocétose diabétique (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes](#)).

**Troubles de la peau et des tissus cutanés** : réactions allergiques cutanées (p. ex., éruptions cutanées, œdème de Quincke et urticaires) (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

#### Évaluation des interactions *in vitro*

D'après les données d'études *in vitro*, le métabolisme de l'empagliflozine chez l'humain se fait principalement par la voie de la glucuronidation dépendante des uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9. La contribution relative de chaque isoforme à la clairance de l'empagliflozine n'a pas encore été élucidée.

L'empagliflozine n'entraîne pas l'inhibition, l'inactivation ou l'induction des isoformes du CYP450; elle ne cause pas non plus l'inhibition de l'UGT1A1. L'empagliflozine ne devrait donc pas avoir d'effets sur les médicaments utilisés en concomitance qui sont des substrats des principaux isoformes du CYP450 ou de l'UGT1A1. Les effets de l'induction de l'UGT sur l'exposition à l'empagliflozine n'ont pas été évalués.

L'empagliflozine est un substrat de la glycoprotéine P et de la protéine BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), mais elle n'inhibe pas ces transporteurs d'efflux aux doses thérapeutiques. D'après les données d'études *in vitro*, il est peu probable qu'il y ait des interactions entre JARDIANCE et les substrats de la glycoprotéine P. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs actifs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas de l'OAT1 et l'OCT2. Puisque JARDIANCE n'inhibe aucun de ces transporteurs actifs humains aux concentrations plasmatiques cliniquement importantes, il est peu probable que JARDIANCE ait des effets sur les médicaments utilisés en concomitance qui sont des substrats de ces transporteurs actifs.

### **Interactions médicament-médicament**

#### Interactions pharmacocinétiques

#### Effets sur JARDIANCE d'autres médicaments utilisés en concomitance

Dans les études cliniques, les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE étaient similaires

avec ou sans l'utilisation concomitante de metformine, de glimépiride, de pioglitazone, de sitagliptine, de linagliptine, de warfarine (substrat du CYP2C9), de vérapamil (inhibiteur de la glycoprotéine P), de ramipril et de simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3) chez des volontaires en santé (voir [Tableau 5](#)). La torasémide et l'hydrochlorothiazide n'ont eu aucun effet pertinent sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de JARDIANCE chez des patients atteints de diabète sucré de type 2.

L'exposition générale à JARDIANCE (aire sous la courbe [ASC]) augmentait de 59 %, 35 % et 53 % lorsqu'il était utilisé en concomitance avec le gemfibrozil (inhibiteur du CYP2C8 et de l'OATP1B1), la rifampicine (inhibiteur de l'OATP1B1 et de l'1B3) et le probénécide (inhibiteur de l'UGT et de l'OAT3), respectivement; ces augmentations n'étaient pas considérées comme cliniquement pertinentes. Chez les sujets dont la fonction rénale était normale, l'utilisation concomitante de JARDIANCE et du probénécide a entraîné une réduction de 30 % de la fraction de JARDIANCE excrétée dans l'urine sans toutefois avoir d'effets sur l'excrétion urinaire du glucose en 24 heures. La pertinence de cette observation pour les patients présentant une atteinte rénale est inconnue.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'empagliflozine et de la linagliptine n'ont pas été évalués chez des patients ayant reçu une association à dose fixe d'empagliflozine et de linagliptine. L'absence d'interaction pharmacocinétique entre la linagliptine et l'empagliflozine a été démontrée dans le cadre d'une étude sur les interactions médicament-médicament menée avec la linagliptine à 5 mg et l'empagliflozine à 50 mg.

**Tableau 5 Effet d'autres médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de JARDIANCE**

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> Aucun effet = 1,0		<u>Commentaire clinique</u>
			<u>ASC</u> (IC à 90 %)	<u>C<sub>max</sub></u> (IC à 90 %)	
Metformine	1 000 mg, 2 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,97 (0,92, 1,02)	1,00 (0,89, 1,14)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Glimépiride	1 mg, dose unique	50 mg, 1 f.p.j., 6 jours	0,95 (0,92, 0,99)	0,96 (0,88, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Pioglitazone	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,00 (0,96, 1,05)	0,93 (0,85, 1,03)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Warfarine	25 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,01 (0,97, 1,05)	1,01 (0,90, 1,13)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Sitagliptine	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,10 (1,04, 1,17)	1,08 (0,97, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Linagliptine	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,02 (0,97, 1,07)	0,88 (0,79, 0,99)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Hydrochlorothiazide	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,07 (0,97, 1,18)	1,03 (0,89, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis

<u>Médicament concomitant</u>	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> Aucun effet = 1,0		<u>Commentaire clinique</u>
			<u>ASC</u> (IC à 90 %)	<u>C<sub>max</sub></u> (IC à 90 %)	
Torasémide	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,00, 1,16)	1,08 (0,98, 1,18)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Vérapamil	120 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,03 (0,99, 1,07)	0,92 (0,85, 1,00)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Ramipril	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,97 (0,93, 1,00)	1,04 (0,98, 1,12)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Gemfibrozil	600 mg, 2 f.p.j., 5 jours	25 mg, dose unique	1,59 (1,52, 1,66)	1,15 (1,06, 1,25)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Simvastatine	40 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,02 (0,99, 1,05)	1,09 (0,97, 1,24)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Rifampicine	600 mg, dose unique	10 mg, dose unique	1,35 (1,30, 1,41)	1,75 (1,60, 1,92)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis
Probenécide	500 mg, 2 f.p.j., 4 jours	10 mg, dose unique	1,53 (1,46, 1,61)	1,26 (1,14, 1,39)	Aucun ajustement de la dose de JARDIANCE requis

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC<sub>0-∞</sub>; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC<sub>τ,ss</sub>.  
f.p.j. = fois par jour

#### Effets de JARDIANCE sur d'autres médicaments utilisés en concomitance

Dans les études cliniques, JARDIANCE n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les propriétés pharmacocinétiques de la metformine, du glimépiride, de la pioglitazone, de la sitagliptine, de la linagliptine, de la warfarine (substrat du CYP2C9), de la digoxine (substrat de la glycoprotéine P), du ramipril, de la simvastatine (substrat du CYP3A4, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3) et des contraceptifs oraux éthinylestradiol et norgestrel (substrat du CYP3A4) lorsque ces médicaments étaient utilisés en concomitance chez des volontaires en santé. JARDIANCE n'a eu aucun effet pertinent sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de la torasémide et de l'hydrochlorothiazide chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 (voir [Tableau 6](#)).

**Tableau 6 Effet de JARDIANCE sur la pharmacocinétique d'autres médicaments concomitants**

	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> Aucun effet = 1,0		<u>Commentaire clinique</u>
			<u>ASC</u> (IC à 90 %)	<u>C<sub>max</sub></u> (IC à 90 %)	
Metformine	1 000 mg, 2 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,96, 1,06)	1,04 (0,97, 1,11)	Aucun ajustement de la dose de la metformine requis
Glimépiride	1 mg, dose unique	50 mg, 1 f.p.j.,	0,93	1,04	Aucun ajustement de

	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u> <b>Aucun effet = 1,0</b>		<u>Commentaire clinique</u>	
			<u>ASC</u> <u>(IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub></u> <u>(IC à 90 %)</u>		
		6 jours	(0,86, 1,01)	(0,89, 1,21)	la dose du glimépiride requis	
Pioglitazone	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,58 (1,48, 1,69)	1,88 (1,66, 2,12)	Aucun ajustement de la dose de la pioglitazone requis	
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	10 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,90 (0,78, 1,04)	0,88 (0,74, 1,04)		
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	25 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,89 (0,73, 1,09)	0,90 (0,67, 1,22)		
	45 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 9 jours	0,91 (0,77, 1,07)	0,90 (0,71, 1,14)		
Warfarine (R-warfarine)	25 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	0,98 (0,95, 1,02)	0,98 (0,91, 1,05)	Aucun ajustement de la dose de la warfarine requis	
(S-warfarine)			0,96 (0,93, 0,98)	0,99 (0,92, 1,06)		
Sitagliptine	100 mg, 1 f.p.j., 5 jours	50 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,03 (0,99, 1,07)	1,08 (1,01, 1,17)	Aucun ajustement de la dose de la sitagliptine requis	
Linagliptine	5 mg, 1 f.p.j., 7 jours	50 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,96, 1,11)	1,01 (0,87, 1,19)	Aucun ajustement de la dose de la linagliptine requis	
Digoxine	0,5 mg, dose unique	25 mg, 1 f.p.j., 8 jours	1,06 (0,97, 1,16)	1,14 (0,99, 1,31)	Aucun ajustement de la dose de la digoxine requis	
Comprimés de Microgynon®	éthinyloestradiol, 30 µg, 1 f.p.j., 7 jours	25 mg, 1 f.p.j., 7 jours	1,03 (0,98, 1,08)	0,99 (0,93, 1,05)	Aucun ajustement de la dose des contraceptifs oraux requis	
	lévonorgestrel 150 µg, 1 f.p.j., 7 jours		1,02 (0,99, 1,05)	1,06 (0,99, 1,13)		
Hydrochlorothiazide	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	0,96 (0,89, 1,04)	1,02 (0,89, 1,17)	Aucun ajustement de la dose de l'hydrochlorothiazide requis	
Torasémide	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,01 (0,99, 1,04)	1,04 (0,94, 1,16)	Aucun ajustement de la dose de la torasémide requis	
			Métabolite M1	1,04 (1,00, 1,09)		1,03 (0,94, 1,12)
			Métabolite M3	1,03 (0,96, 1,11)		1,02 (0,98, 1,07)
Ramipril	5 mg, 1 f.p.j., 5 jours	25 mg, 1 f.p.j., 5 jours	1,08 (1,01, 1,16)	1,04 (0,90, 1,20)	Aucun ajustement de la dose du ramipril requis	
			Ramiprilate	0,99 (0,96, 1,01)		0,98 (0,93, 1,04)
Simvastatine	40 mg, dose unique	25 mg, dose unique	1,01 (0,80, 1,28)	0,97 (0,76, 1,24)	Aucun ajustement de la dose de la simvastatine requis	
			Forme	1,05		0,97

	<u>Dose du médicament concomitant</u>	<u>Dose de JARDIANCE</u>	<u>Rapport des moyennes géométriques (avec et sans médicament concomitant)</u>		<u>Commentaire clinique</u>	
			Aucun effet = 1,0			
			<u>ASC (IC à 90 %)</u>	<u>C<sub>max</sub> (IC à 90 %)</u>		
			acide de la simvastatine	(0,90, 1,22)	(0,85, 1,11)	

Pour les doses uniques, l'ASC correspond à l'ASC<sub>0-∞</sub>; pour les doses multiples, l'ASC correspond à l'ASC<sub>τ,ss</sub>.  
f.p.j. = fois par jour

### Interactions pharmacodynamiques

*Diurétiques* : JARDIANCE peut augmenter l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. Il faut faire preuve de prudence lorsque JARDIANCE est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Considérations posologiques](#)).

### Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

En raison du mode d'action de JARDIANCE, les patients qui prennent ce médicament auront un résultat positif au test de glycosurie. La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée, car le 1,5-AG ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller l'équilibre glycémique.

### Interactions médicament-mode de vie

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Cependant, il faut aviser les patients du risque élevé de manifestations indésirables liées à la baisse du volume intravasculaire, tels que l'hypotension orthostatique, et du risque d'hypoglycémie lorsque JARDIANCE est utilisé en association avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**



### **Considérations posologiques**

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

**Diurétiques :** Il faut faire preuve de prudence lorsque JARDIANCE est utilisé en concomitance avec des diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de manifestations indésirables causées par une déplétion volémique.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose initiale recommandée de JARDIANCE est de 10 mg une fois par jour, à n'importe quel moment de la journée avec ou sans aliments. La dose de JARDIANCE peut être portée à 25 mg une fois par jour, si la dose de 10 mg est bien tolérée mais ne suffit pas pour maîtriser la glycémie.

Toute déplétion volémique doit être corrigée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE chez les patients qui en présentent des signes (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Atteinte hépatique :** Aucun ajustement posologique de JARDIANCE n'est requis chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée. L'exposition à JARDIANCE est accrue chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [Pharmacocinétique](#)). Les données chez les patients présentant une atteinte hépatique grave étant limitées, l'utilisation de JARDIANCE n'est pas recommandée chez ces patients.

**Atteinte rénale :** L'efficacité à abaisser le taux de glucose de JARDIANCE diminue au fur et à mesure que la fonction rénale diminue (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), [Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale \(essai 1245.36\)](#)). La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par JARDIANCE et périodiquement par la suite. L'utilisation de JARDIANCE est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte rénale grave (DFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), une néphropathie terminale ou les patients sous dialyse (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucun ajustement posologique de JARDIANCE n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte rénale légère à modérée.

Une surveillance plus étroite des marqueurs glycémiques et rénaux, ainsi que des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal, est recommandée si JARDIANCE est utilisé chez des patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, plus particulièrement si le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Le traitement par JARDIANCE doit être interrompu si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> de manière persistante (voir [CONTRE-INDICATIONS](#), [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

**Enfants (<18 ans) :** Puisque l'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE n'ont pas été établies

chez les enfants et les adolescents, ce médicament ne doit pas être utilisé chez cette population.

**Personnes âgées (≥65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de JARDIANCE en fonction de l'âge, mais la fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en considération. L'instauration du traitement par JARDIANCE n'est pas recommandée chez les patients de ≥85 ans, car l'expérience thérapeutique chez cette population est limitée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Personnes âgées](#)).

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que l'oubli est constaté. Il ne faut pas prendre deux doses de JARDIANCE le même jour.

## **SURDOSAGE**

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, élimination des substances non absorbées du tube digestif, surveillance clinique et instauration d'un traitement de soutien selon l'état clinique du patient. L'élimination de JARDIANCE par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'étude.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) est le principal transporteur responsable de la réabsorption dans la circulation du glucose présent dans le filtrat glomérulaire. L'empagliflozine est un inhibiteur du SGLT-2. En inhibant le SGLT-2, l'empagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré par les reins et abaisse le seuil rénal pour le glucose, ce qui augmente l'excrétion urinaire du glucose.

### **Pharmacodynamie**

*Excrétion du glucose dans l'urine :* Chez les patients atteints de diabète de type 2, une augmentation de l'excrétion du glucose dans l'urine a été observée immédiatement après la prise d'une dose de JARDIANCE et a été maintenue à la fin de la période du traitement de quatre semaines, atteignant en moyenne environ 64 grammes par jour avec l'empagliflozine à 10 mg et environ 78 grammes par jour avec JARDIANCE à 25 mg pris une fois par jour.

*Volume urinaire :* Dans une étude de 5 jours, l'augmentation moyenne par rapport à la valeur initiale du volume urinaire sur 24 heures était de 341 mL le jour 1 et de 135 mL le jour 5 du traitement par l'empagliflozine à 25 mg.

*Électrophysiologie cardiaque :* Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, avec permutation, contrôlée par placebo et témoin actif, 30 sujets en santé ont reçu, par voie orale, une dose unique d'empagliflozine à 25 mg, d'empagliflozine à 200 mg (8 fois la dose maximale

recommandée), de moxifloxacine et de placebo. Les doses de 25 mg et de 200 mg d'empagliflozine n'ont pas eu d'effets notables sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

## Pharmacocinétique

**Tableau 7** Résumé<sup>a</sup> des paramètres pharmacocinétiques de JARDIANCE chez des patients atteints de diabète sucré de type 2

Dose unique moyenne	C <sub>max,ss</sub> (nmol/L), moyenne (CV, %)	T <sub>max,ss</sub> (h) (CV, %)	ASC <sub>τ,ss</sub> (nmol.h/L) (CV, %)	CL/F <sub>ss</sub> (mL/min) (CV, %)
25 mg, 1 f.p.j.	687 (18,4)	1,5 (49,9)	4 740 (21,2)	203 (21,4)
10 mg, 1 f.p.j.	259 (24,8)	1,72 (42,5)	1 870 (15,9)	202 (15,9)

<sup>a</sup> Paramètres après la prise par voie orale de multiples doses d'empagliflozine (Jour 28)  
f.p.j. = fois par jour

**Absorption :** L'empagliflozine a été absorbée rapidement après son administration par voie orale à des patients atteints de diabète sucré de type 2, le temps médian pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T<sub>max</sub>) étant d'environ 1,5 heure après la prise de la dose. Les concentrations plasmatiques ont ensuite diminué de façon biphasique, la phase de distribution étant rapide et la phase d'élimination terminale, relativement lente. L'ASC plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la C<sub>max</sub> de l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour étaient de 1 870 nmol.h/L et de 259 nmol/L, respectivement, et celles de l'empagliflozine à 25 mg une fois par jour étaient de 4 740 nmol.h/L et de 687 nmol/L, respectivement. Selon une analyse pharmacocinétique de la population, l'exposition à l'empagliflozine (ASC) chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 était environ 33 % plus élevée aux doses inférieures à 400 mg que chez les volontaires en santé.

La prise de 25 mg d'empagliflozine après un repas hypercalorique et hyperlipidique a légèrement diminué l'exposition; l'ASC et la C<sub>max</sub> affichant des baisses d'environ 16 % et 37 %, respectivement, par rapport à l'état à jeun. Les effets des aliments sur les propriétés pharmacocinétiques de l'empagliflozine observés n'étant pas considérés comme pertinents sur le plan clinique; l'empagliflozine peut être prise avec ou sans aliments.

**Distribution :** Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est estimé à 73,8 L, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au <sup>14</sup>C à des sujets en santé, la répartition sur les globules rouges était d'environ 36,8 % et la liaison aux protéines plasmatiques de 86,2 %, principalement à l'albumine. La liaison aux protéines se fait de manière indépendante aux concentrations plasmatiques d'empagliflozine. La présence d'une atteinte rénale ou hépatique n'a eu aucun effet pertinent sur la liaison aux protéines.

**Métabolisme :** Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain. Les métabolites les plus abondants étaient trois dérivés glucuroconjugués (2-O-glucuronide, 3-O-glucuronide et 6-O-glucuronide). L'exposition systémique de chaque

métabolite était inférieure à 10 % de la totalité du matériel issu du médicament. D'après les données d'études *in vitro* chez l'humain, l'empagliflozine est principalement métabolisée par la voie de la glucuronidation par les uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

**Excrétion :** La demi-vie d'élimination terminale apparente de l'empagliflozine est estimée à 12,4 heures et sa clairance orale apparente à 10,6 L/h, d'après une analyse pharmacocinétique de la population. Après l'administration par voie orale d'une solution d'empagliflozine marquée au  $^{14}\text{C}$  à des sujets en santé, l'élimination de la radioactivité était d'environ 95,6 % (41,2 % dans les fèces et 54,4 % dans l'urine). La majorité de la radioactivité récupérée dans les fèces était sous forme de molécule mère inchangée. Il en était de même pour la moitié de la radioactivité récupérée dans l'urine.

**Proportionnalité de la dose, accumulation et pharmacocinétique à l'état d'équilibre :** L'exposition systémique suivant la prise de multiples doses d'empagliflozine chez des hommes et des femmes atteints de diabète a augmenté de manière proportionnelle à la dose aux doses entre 2,5 mg et 100 mg une fois par jour, et ce, tant pour l'ASC que la  $C_{\max}$ . Les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et d'une dose unique d'empagliflozine étaient similaires, ce qui suggère une pharmacocinétique linéaire par rapport au temps.

Les concentrations plasmatiques de l'empagliflozine à l'état d'équilibre étaient atteintes par la cinquième dose suivant une prise quotidienne. Conformément à la demi-vie, une accumulation allant jusqu'à 23 % a été observée à l'état d'équilibre par rapport à l'ASC plasmatique.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants (<18 ans) :** Aucune étude n'a été menée sur les caractéristiques pharmacocinétiques de l'empagliflozine chez les enfants.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** L'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC $_{\tau,ss}$  affichait une baisse de 8,06 % chez les patients de 35 ans et une hausse de 6,43 % et de 10,1 % chez les patients de 65 et 75 ans, respectivement, par rapport aux patients de 50 ans, si on suppose une fonction rénale normale (DFGe de 100 mL/min/1,73 m $^2$ ).

**Indice de masse corporelle :** L'indice de masse corporelle (IMC) n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC $_{\tau,ss}$  affichait une hausse de 7,48 % chez les patients dont l'IMC était de 20 kg/m $^2$  et une baisse de 5,82 %, de 10,4 % et de 17,3 % chez les patients dont l'IMC était de 30, de 35 et de 40 kg/m $^2$ , respectivement, par rapport aux patients ayant un IMC de 25 kg/m $^2$ .

**Sexe :** Le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'empagliflozine, d'après l'analyse pharmacocinétique de la population. L'ASC $_{\tau,ss}$  était 12,8 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

**Race :** D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, l'ASC était environ 13,5 % plus élevée chez les patients d'origine asiatique ayant un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> que chez les patients non asiatiques ayant un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>. Ces changements n'étaient pas considérés importants sur le plan clinique.

**Insuffisance hépatique :** Chez les sujets présentant une atteinte hépatique légère, modérée ou grave selon la classification Child-Pugh, l'ASC de l'empagliflozine était environ 23 %, 47 % et 75 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La C<sub>max</sub>, quant à elle, était environ 4 %, 23 % et 48 % plus élevée, respectivement, que celle des sujets dont la fonction hépatique était normale. L'expérience acquise chez les patients présentant une atteinte hépatique grave est limitée.

**Insuffisance rénale :** Chez les patients présentant une atteinte rénale légère (DFGe entre 60 et <90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), modérée (DFGe entre 30 et moins de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave (DFGe <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et terminale (insuffisance rénale/néphropathie terminale), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 %, respectivement, par rapport à celle des sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les patients présentant une atteinte rénale modérée et une insuffisance/néphropathie terminale étaient similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine chez les patients présentant une atteinte rénale légère ou grave étaient environ 20 % plus élevées que celles des patients ayant une fonction rénale normale. D'après l'analyse pharmacocinétique de la population, la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminue à mesure que le DFGe diminue, ce qui augmente l'exposition au médicament. La fraction de l'empagliflozine excrétée sous forme inchangée dans l'urine et l'excrétion urinaire du glucose diminuent également à mesure que le DFGe diminue (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Polymorphisme génétique :** L'effet de l'UGT1A9 et d'autres polymorphismes génétiques de l'UGT sur les propriétés pharmacocinétiques de JARDIANCE n'a pas été évalué.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Entreposer dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque comprimé pelliculé de JARDIANCE contient 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine sous forme de base libre.

Le comprimé à 10 mg est jaune pâle, rond, biconvexe, biseauté et pelliculé, et porte « S10 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Le comprimé à 25 mg est jaune pâle, ovale, biconvexe et pelliculé, et porte « S25 » gravé sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre.

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune.

JARDIANCE est offert en plaquettes alvéolées de doses unitaires, faites de PVC et d'aluminium et présentées dans des boîtes contenant 10 plaquettes de 1 comprimé (échantillon du médecin pour les patients), 3 plaquettes de 10 comprimés ou 9 plaquettes de 10 comprimés (présentation commerciale).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

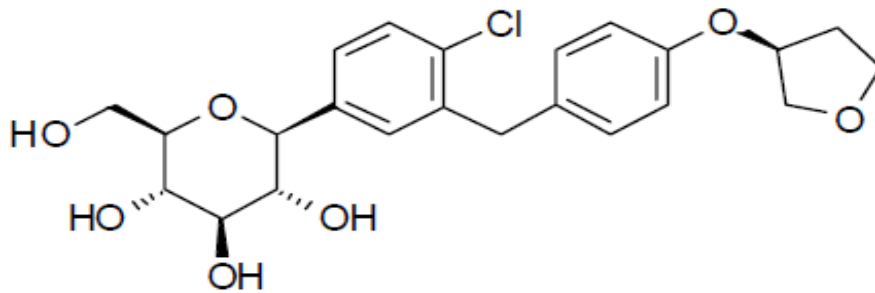
Dénomination commune : empagliflozine

Nom chimique : (1S)-1,5-anhydro-1-(4-chloro-3-{4-[(3S)-tétrahydrofurane-3-yloxy]benzyle}phényle)-D-glucitol

Formule moléculaire :  $C_{23}H_{27}ClO_7$

Masse moléculaire : 450,91 g/mol

Formule développée :



L'empagliflozine est une poudre solide non hygroscopique de couleur blanche à jaunâtre, très légèrement soluble dans l'eau (0,28 mg/mL), modérément soluble dans le méthanol (33,4 mg/mL), légèrement soluble dans l'éthanol (8,0 mg/mL), légèrement soluble dans l'acétonitrile (2,6 mg/mL), légèrement soluble dans le méthanol à 50 % dans l'eau (6,4 mg/mL), soluble dans l'acétonitrile à 50 % dans l'eau (68 mg/mL) et pratiquement insoluble dans le toluène (<0,001 mg/mL).

Solubilité de l'empagliflozine en milieu aqueux à la température ambiante : 0,28 mg/mL dans l'eau (pH 8,6); 0,30 mg/mL dans le HCl à 0,1 N (pH 1,1); 0,21 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 4,0 (pH 4,1); 0,14 mg/mL dans une solution tampon de McIlvaine de pH 7,4 (pH 7,5).

## ESSAIS CLINIQUES

JARDIANCE (empagliflozine) a été évalué en monothérapie et en association avec d'autres antidiabétiques, dont la metformine, la metformine et une sulfonylurée, la pioglitazone, la linagliptine ou l'insuline basale ou prandiale (avec ou sans metformine) (voir [Tableau 8](#)). JARDIANCE a également été étudié chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires et chez des patients présentant divers degrés d'atteinte rénale.

À la semaine 24, le traitement par JARDIANCE en monothérapie et en association avec la metformine, le glimépiride, la pioglitazone, la linagliptine ou l'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine) a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), de la glycémie à jeun, de la tension artérielle et de la glycémie postprandiale après deux heures (lorsqu'elle était mesurée) comparativement au placebo ou aux témoins. Dans la phase de prolongation à double insu et contrôlée par placebo de ces études, les réductions du taux d'HbA1c et du poids corporel se sont maintenues jusqu'à la semaine 76. Une baisse du taux d'HbA1c a été observée dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux répartis en fonction du sexe, de l'âge, de l'origine ethnique, de la durée de la maladie, de l'IMC initial et du taux d'HbA1c initial élevé (>10 %).

### Données démographiques et plan des essais

**Tableau 8 Résumé des données démographiques des participants aux essais cliniques, selon l'indication**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (nombre) répartis au hasard/ traités	Âge moyen, ans (ÉT)	Sexe (% H/F)
<b>Monothérapie</b>					
1245.20	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par substance active et par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg vs placebo ou vs sitagliptine à 100 mg  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 986/986  Empagliflozine : 10 mg : 224/224 25 mg : 224/224  Placebo : 228/228  Sitagliptine : 223/223	Empagliflozine : 10 mg : 56,2 (11,6) 25 mg : 53,8 (11,6)  Placebo : 54,6 (10,9)  Sitagliptine : 55,1 (9,9)	Empagliflozine : 10 mg : 63/37 25 mg : 65/35  Placebo : 54/46  Sitagliptine : 63/37
<b>En appoint à la metformine</b>					
1245.23	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg, placebo  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition	Total : 707/706  Empagliflozine : 10 mg : 217/217 25 mg : 214/213  Placebo : 207/207	Empagliflozine : 10 mg : 55,5 (9,9) 25 mg : 55,6 (10,2)  Placebo : 56,0 (9,7)	Empagliflozine : 10 mg : 58/42 25 mg : 56/44  Placebo : 56/44



N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (nombre) répartis au hasard/ traités	Âge moyen, ans (ÉT)	Sexe (% H/F)
		aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine			
1245.28	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par substance active, à groupes parallèles	Empagliflozine à 25 mg, Glimépiride (Amaryl®) : 1 à 4 mg, placebo (période de pré-inclusion) Comprimés, voie orale, 1 fois par jour Période de pré-inclusion : 2 semaines Traitement : 104 semaines Prolongation : 104 semaines Suivi : 4 semaines	Total : 1 549/1 545 (jusqu'à la fermeture intérimaire de la base de données)  Empagliflozine : 25 mg : 769/765  Glimépiride : 1 à 4 mg : 780/780	Empagliflozine : 25 mg : 56,2 (10,3)  Glimépiride : 55,7 (10,4)	Empagliflozine : 25 mg : 56/43  Glimépiride : 54/46
<b>En appoint à la metformine et à une sulfonylurée</b>					
1245.23+	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg, placebo  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 669/666  Empagliflozine : 10 mg : 226/225 25 mg : 218/216  Placebo : 225/225	Empagliflozine : 10 mg : 57,0 (9,2) 25 mg : 57,4 (9,3)  Placebo : 56,9 (9,2)	Empagliflozine : 10 mg : 50/50 25 mg : 53/47  Placebo : 50/50
<b>En appoint à la pioglitazone</b>					
1245.19	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg ou à 25 mg vs placebo  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Période de pré-inclusion : 2 semaines de placebo en mode ouvert Traitement à répartition aléatoire : 24 semaines Prolongation : jusqu'à 76 semaines Suivi : 1 semaine	Total : 499/498  Empagliflozine : 10 mg : 165/165 25 mg : 168/168  Placebo : 166/165	Empagliflozine : 10 mg : 54,7 (9,9) 25 mg : 54,2 (8,9)  Placebo : 54,6 (10,5)	Empagliflozine : 10 mg : 50/50 25 mg : 50/50  Placebo : 44/56
<b>En appoint aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine)</b>					
1245.49	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo, à groupes parallèles	Empagliflozine à 10 mg, à 25 mg Placebo  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Traitement à répartition aléatoire : 52 semaines Semaines 1 à 18 et 41 à 52 : dose d'insuline stable Semaines 19 à 40 : ajustement de la dose d'insuline en	Total : 566/563  Empagliflozine : 10 mg : 187/186 25 mg : 190/189  Placebo : 189/188	Empagliflozine : 10 mg : 56,7 (8,7) 25 mg : 58,0 (9,4)  Placebo : 55,3 (10,1)	Empagliflozine : 10 mg : 52/48 25 mg : 44/56  Placebo : 40/60

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (nombre) répartis au hasard/ traités	Âge moyen, ans (ÉT)	Sexe (% H/F)
		fonction des cibles			
<b>Patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie</b>					
1245.25	Multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlé par placebo	Empagliflozine à 10 mg, à 25 mg, placebo Comprimés, voie orale, 1 fois par jour + soins standard  Traitement : guidé par les manifestations Suivi : environ 3 ans	Total : 7 028/7 020  Empagliflozine : 10 mg : 2 347/2 345 25 mg : 2 344/2 342  Placebo : 2 337/2 333	Empagliflozine : 10 mg : 63,0 (8,6) 25 mg : 63,2 (8,6)  Placebo : 63,2 (8,8)	Empagliflozine : 10 mg : 70/30 25 mg : 72/28  Placebo : 72/28
<b>Patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine (GLYXAMBI)</b>					
1275.9	Multicentrique à répartition aléatoire, à double placebo, à double insu, à groupes parallèles contrôlé par placebo	GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine  GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine  Linagliptine à 5 mg + metformine  Comprimés, voie orale, 1 fois par jour  Traitement : 24 semaines	n=109  n=110  n=108	54,3 (9,6)  55,4 (9,9)  55,9 (9,7)	61/39  65/35  56/44

## Résultats des essais

### *Monothérapie (essai 1245.20)*

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en monothérapie ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et par substance active, mené à double insu chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement. Comme l'indique le [Tableau 9](#), des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c et du poids corporel, par rapport au placebo, ont été observées dans les groupes JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg à la semaine 24. Des variations statistiquement significatives par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle systolique ont été observées avec JARDIANCE à 10 mg (-2,9 mmHg), JARDIANCE à 25 mg (-3,7 mmHg) et le placebo (-0,3 mmHg).

**Tableau 9 Résultats à la semaine 24 (dernière observation reportée - DOR) d'un essai contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en monothérapie chez des patients atteints de diabète de type 2**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg	Sitagliptine <sup>a</sup>
N	228	224	224	223
<b>HbA1c (%)</b>				
Valeur initiale (moyenne)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup>		-0,74*	-0,85*	-0,73

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE 10 mg	JARDIANCE 25 mg	Sitagliptine <sup>a</sup>
(IC à 97,5 %)		(-0,90, -0,57)	(-1,01, -0,69)	(-0,88, -0,59) <sup>2</sup>
N	208	204	202	200
<b>Patients<sup>3</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt;7 %</b>	15,4	39,3	46,0	41,7
N	228	224	224	223
<b>Poids corporel (kg)</b>				
Valeur initiale (moyenne)	78,23	78,35	77,80	79,31
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,93* (-2,48, -1,38)	-2,15* (-2,70, -1,60)	0,52 (-0,04, 1,00) <sup>2</sup>

IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> Sitagliptine à 100 mg par jour

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

<sup>2</sup> IC à 95 %

<sup>3</sup> Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

\*  $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, par rapport au placebo (-0,5 % et -0,55 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ), et s'est maintenue au fil du temps.

### **En appoint à la metformine (essai 1245.23)**

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui la metformine n'était pas suffisante. Comme l'indique le [Tableau 10](#), des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel ont été constatées à la semaine 24 avec le traitement par JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo.

**Tableau 10 Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la metformine**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	207	217	213
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,94	7,86
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,13	-0,70	-0,77
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,57* (-0,72, -0,42)	-0,64* (-0,79, -0,48)
N	184	199	191
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt;7 %</b>	16,4	40,6	40,8
N	207	216	213
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
Valeur initiale (moyenne)	8,66	8,58	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,35	-1,11	-1,24
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-1,47 (-1,74, -1,20)	-1,59 (-1,86, -1,32)
N	207	217	213
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	79,73	81,59	82,21
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17, -1,08)	-2,01* (-2,56, -1,46)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

<sup>2</sup> Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

\* Valeur de  $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg par rapport au placebo (-0,46 % et -0,51 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ) et s'est maintenue au fil du temps.

#### ***En appoint à la metformine – Essai contrôlé par une substance active, comparaison avec le glimépiride (essai 1245.28)***

Dans le cadre d'un essai visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de JARDIANCE à 25 mg à celles du glimépiride à 4 mg chez des patients dont la glycémie n'était pas adéquatement maîtrisée par la metformine seule, le traitement quotidien par JARDIANCE a entraîné des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel à la semaine 104 (voir [Tableau 11](#)). La variation par rapport à la valeur initiale de la tension artérielle systolique était de -3,1 mmHg et de 2,5 mmHg pour JARDIANCE à 25 mg et le glimépiride, respectivement.

Les épisodes d'hypoglycémie étaient moins fréquents dans le groupe JARDIANCE que dans le groupe glimépiride (2,5 % pour JARDIANCE à 25 mg et 24,2 % pour le glimépiride; différence statistiquement significative :  $p < 0,0001$ ).

**Tableau 11 Résultats à la semaine 104 (DOR) d'un essai contrôlé par une substance active comparant JARDIANCE au glimépiride en appoint à la metformine**

Paramètre d'efficacité	JARDIANCE à 25 mg	Glimépiride
N	765	780
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	7,92	7,92
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,66	-0,55
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-0,11* (-0,20, -0,01)	
N	690	715
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt;7 %</b>	37,5	32,6

Paramètre d'efficacité	JARDIANCE à 25 mg	Glimépiride
N	764	779
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	8,33	8,32
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,85	-0,17
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 95 %)	-0,69 (-0,86, -0,52)	
N	765	780
<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	82,52	83,03
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-3,12	1,34
Différence par rapport au glimépiride <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	-4,46** (-4,87, -4,05)	

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

<sup>2</sup> Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

\*  $p < 0,0001$  pour la non-infériorité et  $p < 0,0153$  pour la supériorité

\*\* Valeur de  $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois quatre semaines après le début du traitement. Une réduction du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été observée avec JARDIANCE à 25 mg et avec le glimépiride (-0,41 % et -0,43 %, respectivement) et s'est maintenue au fil du temps.

#### ***En appoint à la metformine et une sulfonylurée (essai 1245.23+)***

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui l'association de la metformine et d'une sulfonylurée n'était pas suffisante. Comme l'indique le [Tableau 12](#), à la semaine 24, le traitement par JARDIANCE avait entraîné des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c et du poids corporel ainsi qu'une diminution cliniquement pertinente de la glycémie à jeun par rapport au placebo.

**Tableau 12 Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la metformine et une sulfonylurée**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	225	225	216
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79, -0,49)	-0,59* (-0,74, -0,44)
N	216	209	202
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt;7 %</b>	11,1	31,1	34,3
N	224	225	215
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,42	8,38	8,68
Variation par rapport à la valeur	0,31	-1,29	-1,29

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
initiale <sup>1</sup>			
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-1,60 (-1,90, -1,30)	-1,60 (-1,90, -1,29)
N	225	225	216
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25, -1,28)	-1,99* (-2,48, -1,50)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

<sup>2</sup> Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

\* Valeur de  $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, par rapport au placebo (-0,58 % et -0,6 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ), et s'est maintenue au fil du temps.

### ***En appoint à la pioglitazone (avec ou sans metformine) (essai 1245.19)***

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE ont été évaluées dans un essai de 24 semaines contrôlé par placebo et mené à double insu chez des patients pour qui l'association de la metformine et de la pioglitazone ou la pioglitazone seule n'était pas suffisante. Comme l'indique le [Tableau 13](#), l'association de JARDIANCE et de pioglitazone (dose moyenne  $\geq 30$  mg), avec ou sans metformine, a permis des réductions statistiquement significatives ( $p < 0,0001$ ) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24.

**Tableau 13 Résultats d'un essai de 24 semaines (DOR) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en appoint à la pioglitazone**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	165	165	168
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69, -0,27)	-0,61* (-0,82, -0,40)
N	155	151	160
<b>Patients<sup>2</sup> (%) atteignant un taux d'HbA1c &lt; 7 %</b>	9,7	27,9	31,5
N	165	163	168
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	8,43	8,44	8,43
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,37	-0,94	-1,23
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,32 (-1,72, -0,91)	-1,61 (-2,01, -1,21)
N	165	165	168

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
<b>Poids corporel (kg)</b>			
Valeur initiale (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,34	-1,62	-1,47
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64, -1,27)	-1,81* (-2,49, -1,13)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

<sup>2</sup> Les analyses de l'effet du traitement sur le taux d'HbA1c ont été effectuées pour l'ensemble des données avec une imputation d'échec pour les patients n'ayant pas terminé l'essai, établi d'après le pourcentage de patients satisfaisant aux critères de réponse.

\* Valeur de  $p < 0,0001$

Le taux d'HbA1c a été mesuré pour la première fois six semaines après le début de la période de traitement. Une réduction significative du taux d'HbA1c a été observée avec JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg, par rapport au placebo (-0,4 % et -0,51 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ), et s'est maintenue au fil du temps.

### ***Patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine et la metformine (Étude 1275.9)***

Après une période de traitement en mode ouvert de 16 semaines par la metformine ( $\geq 1$  500 mg/jour) et la linagliptine à 5 mg, les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat ont été répartis aléatoirement (1:1:1) pour recevoir pendant 24 semaines un traitement à double insu par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg (empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg), la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg (empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg) ou la metformine + la linagliptine à 5 mg (traitement de fond). L'étude n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité de GLYXAMBI à 25 mg/5 mg chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 qui n'avaient pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par GLYXAMBI à 10 mg/5 mg.

Environ 15 % des patients répartis aléatoirement étaient âgés de 65 ans et plus (2 % étaient âgés de 75 ans et plus). Environ 58 % des patients étaient de race blanche, 27 % de race asiatique et 9 % de race noire. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 30,2 kg/m<sup>2</sup>. Environ 62 % des patients avaient reçu un diagnostic de diabète sucré de type 2 depuis plus de 5 ans, et environ 7 % depuis 1 an ou moins.

Dans le cadre de cette étude, le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c à la semaine 24. Les paramètres d'évaluation secondaires clés étaient la variation par rapport aux valeurs initiales de la glycémie à jeun et du poids corporel à la semaine 24. Le traitement par la metformine + GLYXAMBI à 10 mg/5 mg et celui par la metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg ont chacun procuré des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel après 24 semaines de traitement comparativement au traitement par la metformine + la linagliptine à 5 mg (voir le [Tableau 14](#)).

La proportion de patients ayant un taux d'HbA1c initial  $\geq 7,0$  % qui avaient atteint le taux cible d'HbA1c  $< 7$  % à la semaine 24 était de 37,0 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à

10 mg/5 mg, de 32,7 % dans le groupe metformine + GLYXAMBI à 25 mg/5 mg, et de 17,0 % dans le groupe metformine + linagliptine à 5 mg.

**Tableau 14 Paramètres d'efficacité de l'étude clinique comparant GLYXAMBI + metformine à la linagliptine + la metformine chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat avec un traitement par la linagliptine + metformine (étude 1275.9)**

	<b>GLYXAMBI à 10 mg/5 mg + metformine</b>	<b>GLYXAMBI à 25 mg/5 mg + metformine</b>	<b>Linagliptine à 5 mg + metformine</b>
<b>Paramètre d'efficacité</b>			
<b>HbA1c (%) – 24 semaines<sup>2</sup></b>			
N <sup>1</sup>	109	110	106
Valeur initiale (moyenne)	7,97	7,97	7,96
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-0,65	-0,56	0,14
Différence par rapport à linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-0,79 (-1,02, -0,55) <i>p</i> <0,001	-0,70 (-0,93, -0,46) <i>p</i> <0,001	
<b>Glycémie à jeun (mmol/L) – 24 semaines<sup>2</sup></b>			
N <sup>1</sup>	109	109	106
Valeur initiale (moyenne)	9,32	9,44	9,04
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-1,46	-1,75	0,34
Différence par rapport à linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-1,80 (-2,31, -1,28) <i>p</i> <0,01	-2,09 (-2,61, -1,57) <i>p</i> <0,01	
<b>Poids corporel (kg) – 24 semaines<sup>2</sup></b>			
N <sup>1</sup>	109	110	106
Valeur initiale (moyenne), kg	88,4	84,4	82,3
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée)	-3,1	-2,5	-0,3
Différence par rapport à linagliptine à 5 mg + metformine (moyenne ajustée) (IC à 95 %)	-2,8 (-3,5, -2,1) <i>p</i> <0,01	-2,2 (-2,9, -1,5) <i>p</i> <0,01	

Abréviations : GLYXAMBI à 10 mg/5 mg = empagliflozine à 10 mg + linagliptine à 5 mg; GLYXAMBI à 25 mg/5 mg = empagliflozine à 25 mg + linagliptine à 5 mg

<sup>1</sup>N = Ensemble des analyses : patients traités pour lesquels la valeur initiale avant la répartition aléatoire ainsi qu'au moins une valeur de l'HbA1c en cours de traitement étaient connues.



<sup>2</sup> Le modèle mixte de mesures répétées sur l'ensemble des données (cas observés) incluait le taux d'HbA1c initial, le DFGe initial (modification du régime alimentaire en présence d'une néphropathie), l'emplacement géographique, la visite, le traitement et l'interaction entre le traitement et la visite. Pour la glycémie à jeun, la valeur initiale a aussi été incluse. Pour le poids, la valeur initiale a aussi été incluse.

### ***En appoint aux injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale (avec ou sans metformine) (essai 1245.49)***

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en appoint à des injections quotidiennes multiples d'insuline basale et prandiale, avec ou sans metformine, ont été évaluées aux semaines 18 et 52 dans le cadre d'un essai à répartition aléatoire, contrôlé par placebo, mené à double insu portant sur l'empagliflozine à 10 mg et à 25 mg. De la semaine 1 à 18, les patients recevaient une dose stable d'insuline. De la semaine 19 à 40, les doses d'insuline étaient ajustées au besoin afin d'atteindre les cibles glycémiques établies (glycémie à jeun : 5,5 mmol/L; glycémie postprandiale : 7,8 mmol/L). De la semaine 41 à 52, les patients recevaient à nouveau une dose d'insuline stable, la dose étant ajustée pour des raisons d'innocuité uniquement. Les mélanges d'insuline, l'insuline régulière ou les mélanges d'analogues de l'insuline n'ont pas été étudiés.

Le paramètre d'évaluation principal était la variation par rapport à la valeur initiale du taux d'HbA1c après 18 semaines de traitement (ensemble des analyses). Comme l'indique le [Tableau 15](#), JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg avaient entraîné des réductions statistiquement significatives du taux d'HbA1c par rapport au placebo à la semaine 18.

**Tableau 15 Résultats d'un essai de 18 semaines (DOR, ensemble des analyses) contrôlé par placebo portant sur JARDIANCE en association avec l'insuline, avec ou sans metformine**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
<b>Tous les patients, N</b>	188	186	189
<b>Insuline seulement, N (%)</b>	53 (28,2)	58 (31,2)	52 (27,5)
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale moyenne <sup>2</sup> (ET)	8,44 (0,10)	8,32 (0,10)	8,31 (0,11)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup> (ET) (à la semaine 18)	-0,33 (0,10)	-0,79 (0,10)	-0,96 (0,10)
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	--	-0,46 (-0,78, -0,14)	-0,62 (-0,95, -0,29)
Valeur de <i>p</i>	--	0,0016	<0,0001
<b>Insuline + metformine, N (%)</b>	135 (71,8)	128 (68,8)	137 (72,5)
<b>HbA1c (%)</b>			
Valeur initiale moyenne <sup>2</sup> (ET)	8,29 (0,06)	8,42 (0,06)	8,29 (0,06)
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup> (ET) (à la semaine 18)	-0,58 (0,06)	-0,99 (0,06)	-1,03 (0,06)
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 97,5 %)	--	-0,41 (-0,61, -0,21)	-0,45 (-0,65, -0,25)
Valeur de <i>p</i>	--	<0,0001	<0,0001

La dose de fond d'insuline ne pouvait pas être modifiée pendant les 18 premières semaines de l'étude.

ET = erreur-type; DOR = dernières observations reportées

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale du taux d'HbA1c et du DFGe, et de la région géographique

<sup>2</sup> Le modèle utilisait le taux d'HbA1c initial ( $p < 0,0001$ ) comme covariable linéaire et le DFGe initial (formule de MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*]) ( $p = 0,7812$ ), le traitement ( $p < 0,0001$ ), le traitement de fond initial ( $p = 0,0541$ ) et l'interaction entre traitement et traitement de fond initial ( $p = 0,3254$ ) comme effets fixes.

## **Tension artérielle**

Les effets de JARDIANCE sur la tension artérielle ont été évalués dans le cadre d'une étude à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension recevant divers antidiabétiques et un maximum de 2 antihypertenseurs. Le traitement par JARDIANCE administré 1 fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative de la tension artérielle systolique et de la tension artérielle diastolique moyennes sur 24 heures mesurées par moniteur ambulatoire de la tension artérielle (voir [Tableau 16](#)).

Le traitement par JARDIANCE a également entraîné une réduction de la tension artérielle systolique (TAS) en position assise (changement par rapport à la valeur initiale de -0,67 mmHg pour le placebo, de -4,60 mmHg pour l'empagliflozine à 10 mg et de -5,47 mmHg pour l'empagliflozine à 25 mg) et de la tension artérielle diastolique (TAD) en position assise (changement par rapport à la valeur initiale de -1,13 mmHg pour le placebo, de -3,06 mmHg pour l'empagliflozine à 10 mg et de -3,02 mmHg pour l'empagliflozine à 25 mg) à la semaine 12.

**Tableau 16 Résultats de la surveillance ambulatoire de la tension artérielle sur 24 heures à la semaine 12 (DOR) dans une étude contrôlée par placebo sur JARDIANCE menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension non maîtrisée<sup>#</sup> (Ensemble d'analyse intégral)**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE à 10 mg	JARDIANCE à 25 mg
N	271	276	276
<b>TAS sur 24 heures à la semaine 12</b>			
Valeur initiale (moyenne)	131,72	131,34	131,18
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,48	-2,95	-3,68
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-3,44* (-4,78, -2,09)	-4,16* (-5,50, -2,83)
<b>TAD sur 24 heures à la semaine 12</b>			
Valeur initiale (moyenne)	75,16	75,13	74,64
Changement par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,32	-1,04	-1,40
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-1,36** (-2,15, -0,56)	-1,72* (-2,51, -0,93)

<sup>a</sup> analyse des patients ayant terminé l'étude

<sup>#</sup> patients présentant une TAS moyenne en position assise de 130 à 159 mmHg et une TAD de 80 à 99 mmHg à la sélection

<sup>1</sup> moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

\*Valeur de  $p < 0,0001$

\*\*Valeur de  $p = 0,0008$

DOR = dernière observation reportée

***Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie (EMPA-REG OUTCOME; étude 1245.25)***

EMPA-REG OUTCOME est une étude multicentrique, multinationale, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles reposant sur la survenue d'événements et visant à évaluer l'effet de JARDIANCE en appoint au traitement standard sur la réduction des événements cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2 présentant au moins une maladie cardiovasculaire établie parmi les suivantes : coronaropathie, maladie artérielle périphérique, antécédents d'infarctus du myocarde (IM) et antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC).

L'étude a été menée auprès de patients dont le DFGe était égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Le paramètre d'évaluation principal était le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement inclus dans le paramètre composé, soit décès d'origine cardiovasculaire, IM non mortel ou AVC non mortel (événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM-3)). Le paramètre d'évaluation secondaire composé clé était ÉCIM-4 (c.-à-d. ÉCIM-3 plus hospitalisation pour angine instable). Les autres paramètres d'évaluation prédéterminés et attestés incluaient le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde mortel/non mortel, l'AVC mortel/non mortel, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. Les patients n'ayant présenté aucun événement étaient considérés comme tronqués à la fin de leur période d'observation individuelle.

Au total, 7 020 patients ont été traités (empagliflozine à 10 mg : 2 345, empagliflozine à 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) pendant une durée médiane de 2,6 ans et suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Les données démographiques et autres caractéristiques initiales, y compris les médicaments de fond pour le traitement du diabète et la maladie cardiovasculaire, étaient semblables entre les groupes de traitement.

La population était composée de 72,4 % de patients de race blanche, de 21,6 % d'asiatiques et de 5,1 % de patients de race noire. L'âge moyen des patients était de 63 ans (9,3 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans) et 71,5 % d'entre eux étaient des hommes.

Au moment de la randomisation, 75,6 % des patients présentaient une coronaropathie (dont 46,6 % avec des antécédents d'infarctus du myocarde), 23,3 % avaient des antécédents d'AVC et 20,8 % souffraient d'une maladie artérielle périphérique. Au total, 80,3 % des patients présentaient seulement 1 de ces 3 facteurs au début de l'étude, alors que 17,3 % des patients avaient 2 des 3 facteurs et 1,6 % présentaient les 3 facteurs de risque élevé. Dix pour cent des patients présentaient des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Au début de l'étude, environ 81 % des patients étaient traités par inhibiteurs du système rénine-angiotensine, 65 % par bêta-bloquants, 43 % par diurétiques, 89 % par anticoagulants et 81 % par hypolipémiants. Environ 74 % des patients recevaient un traitement par metformine, 48 % par insuline et 43 % par sulfonyleurée au début de l'étude.

Le taux d'HbA1c moyen était de 8,1 % au début de l'étude.

Au début de l'étude, 52,2 % des patients présentaient un DFGe de 60 à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 17,8 % présentaient un DFGe entre 45 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 7,7 % présentaient un DFGe entre 30 et 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En moyenne, la TAS était de 135 mmHg, la TAD de 77 mmHg, le taux de cholestérol LDL de 2,22 mmol/L et le taux de cholestérol HDL de 1,14 mmol/L au début de l'étude.

**Paramètre d'évaluation principal composé d'ÉCIM-3 :** L'analyse principale des ÉCIM-3 était basée sur l'ensemble des patients traités et tenait compte de tous les événements survenus jusqu'à la fin de l'étude pour chaque patient. Selon l'évaluation hiérarchique de la non-infériorité et de la supériorité, les résultats combinés pour le groupe de traitement par empagliflozine à 10 et à 25 mg (tous les patients traités par empagliflozine) étaient :

- Non-inférieurs au placebo étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95,02 % était inférieure à 1,3; et
- Supérieurs au placebo étant donné que la limite supérieure de l'IC à 95,02 % était inférieure à 1,0.

**Tableau 17 Régression de Cox pour le temps écoulé avant le premier événement du paramètre ÉCIM-3; tous les groupes JARDIANCE vs placebo – patients traités**

	Placebo	Tous les groupes JARDIANCE
Patients analysés, N (100 %)	2 333	4 687
Patients présentant un événement, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Taux d'incidence par 1 000 années à risque	43,9	37,4
Rapport des risques instantanés (RRI) vs placebo	--	0,86
(IC à 95,02 %) <sup>1</sup>		(0,74, 0,99)
(IC à 95 %)		(0,74, 0,99)
Valeur <i>p</i> pour RRI ≥1,3 (unilatérale)		<0,0001
Valeur <i>p</i> pour RRI ≥1,0 (unilatérale)		0,0191
Valeur <i>p</i> (bilatérale)		0,0382

<sup>1</sup> Selon le niveau alpha réduit de 0,0249 résultant de l'analyse intérimaire

L'effet du traitement reflétait une réduction significative des décès d'origine cardiovasculaire, mais il n'y a eu aucun changement important au niveau des IM non mortels ou des AVC non mortels.

Les résultats pour le paramètre d'évaluation composé ÉCIM-4, y compris l'hospitalisation pour angine instable, étaient non inférieurs, mais non supérieurs à ceux du placebo.

## Autres paramètres d'évaluation cardiovasculaires attestés

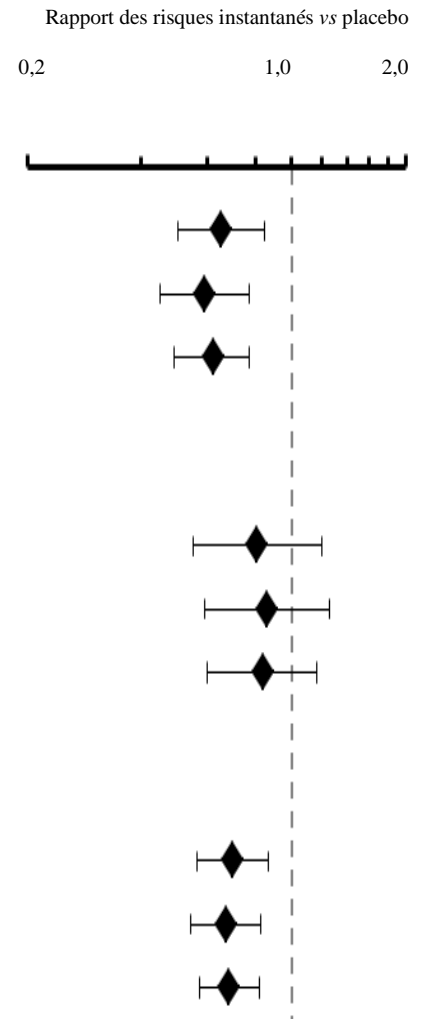
### Paramètres d'évaluation pertinents à la mortalité

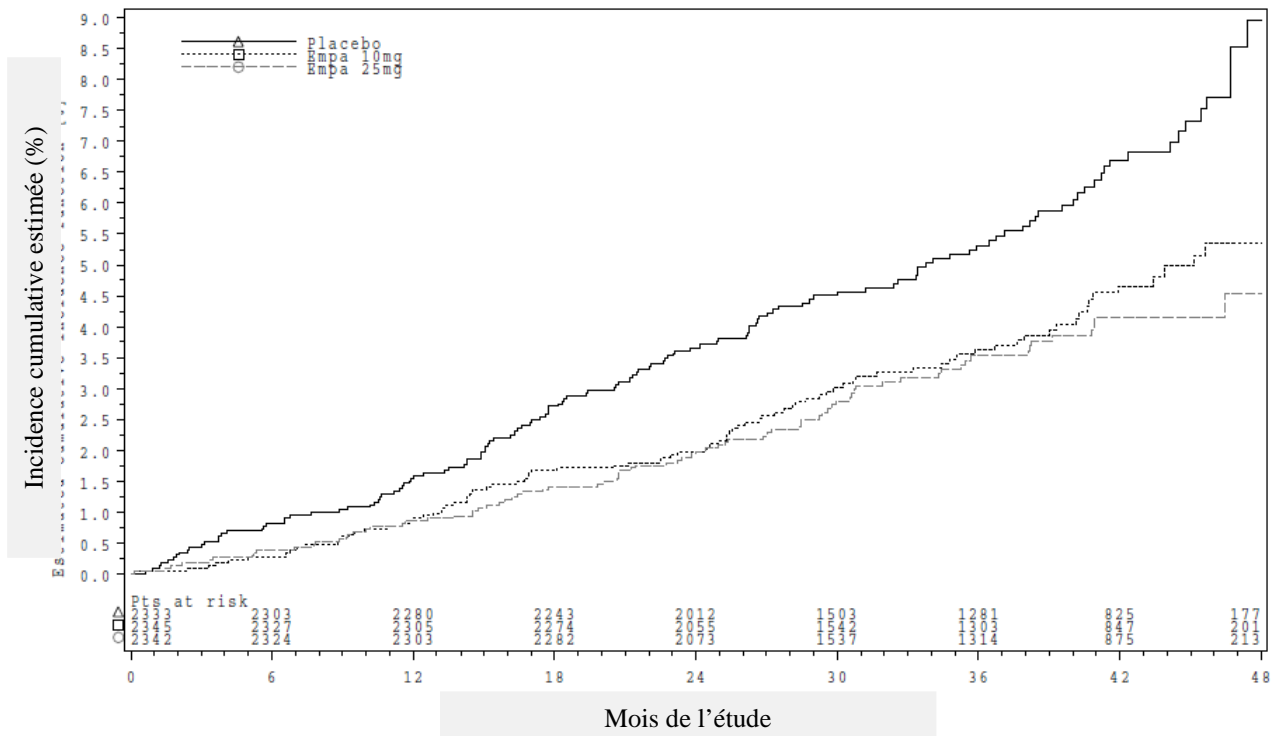
Une réduction de la mortalité toutes causes confondues a été observée avec JARDIANCE et attribuable à la réduction des décès d'origine cardiovasculaire. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre JARDIANCE et le placebo au niveau de la mortalité d'origine non cardiovasculaire.

**Tableau 18 Sommaire des paramètres d'évaluation pertinents aux décès – Patients traités**

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
<b>Décès d'origine CV</b>						
Placebo	137 (5,9)	20,2	--	--	--	--
Empa à 10 mg	90 (3,8)	13,0	0,65	0,50	0,85	0,0016
Empa à 25 mg	82 (3,5)	11,8	0,59	0,45	0,77	0,0001
Tous les groupes empa	172 (3,7)	12,4	0,62	0,49	0,77	<0,0001
<b>Décès d'origine non CV</b>						
Placebo	57 (2,4)	8,4	--	--	--	--
Empa à 10 mg	47 (2,0)	6,8	0,81	0,55	1,20	0,2909
Empa à 25 mg	50 (2,1)	7,2	0,86	0,59	1,26	0,4400
Tous les groupes empa	97 (2,1)	7,0	0,84	0,60	1,16	0,2852
<b>Mortalité toutes causes confondues</b>						
Placebo	194 (8,3)	28,6	--	--	--	--
Empa à 10 mg	137 (5,8)	19,8	0,70	0,56	0,87	0,0013
Empa à 25 mg	132 (5,6)	19,0	0,67	0,54	0,83	0,0003
Tous les groupes empa	269 (5,7)	19,4	0,68	0,57	0,82	<0,0001

Dans le graphique, le losange indique le RRI et les barres les IC à 95 % pour le RRI de l'empagliflozine vs le placebo





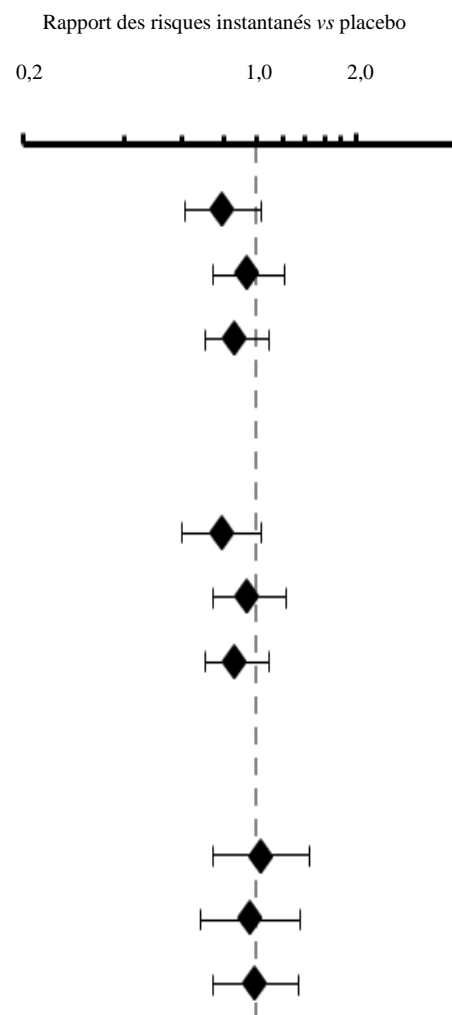
**Figure 2** Incidence cumulative estimée pour le temps écoulé avant le décès d'origine CV, doses individuelles d'empagliflozine vs placebo – patients traités

## Infarctus du myocarde (IM) et hospitalisation pour angine instable

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre JARDIANCE et le placebo pour les IM mortels/non mortels, les IM non mortels ou l'hospitalisation pour angine instable.

**Tableau 19** Sommaire des paramètres d'évaluation pertinents à l'IM – patients traités

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence/ 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
<b>IM (mortel/non mortel)</b>						
Placebo	126 (5,4)	19,3	--	--	--	--
Empa à 10 mg	101 (4,3)	15,2	0,79	0,61	1,03	0,0852
Empa à 25 mg	122 (5,2)	18,3	0,95	0,74	1,22	0,7141
Tous les groupes empa	223 (4,8)	16,8	0,87	0,70	1,09	0,2302
<b>IM non mortel</b>						
Placebo	121 (5,2)	18,5	--	--	--	--
Empa à 10 mg	96 (4,1)	14,4	0,79	0,60	1,03	0,0769
Empa à 25 mg	117 (5,0)	17,6	0,95	0,74	1,23	0,7114
Tous les groupes empa	213 (4,5)	16,0	0,87	0,70	1,09	0,2189
<b>Hospitalisation pour angine instable</b>						
Placebo	66 (2,8)	10,0	--	--	--	--
Empa à 10 mg	69 (2,9)	10,4	1,03	0,74	1,45	0,8509
Empa à 25 mg	64 (2,7)	9,5	0,96	0,68	1,35	0,7981
Tous les groupes empa	133 (2,8)	10,0	0,99	0,74	1,34	0,9706

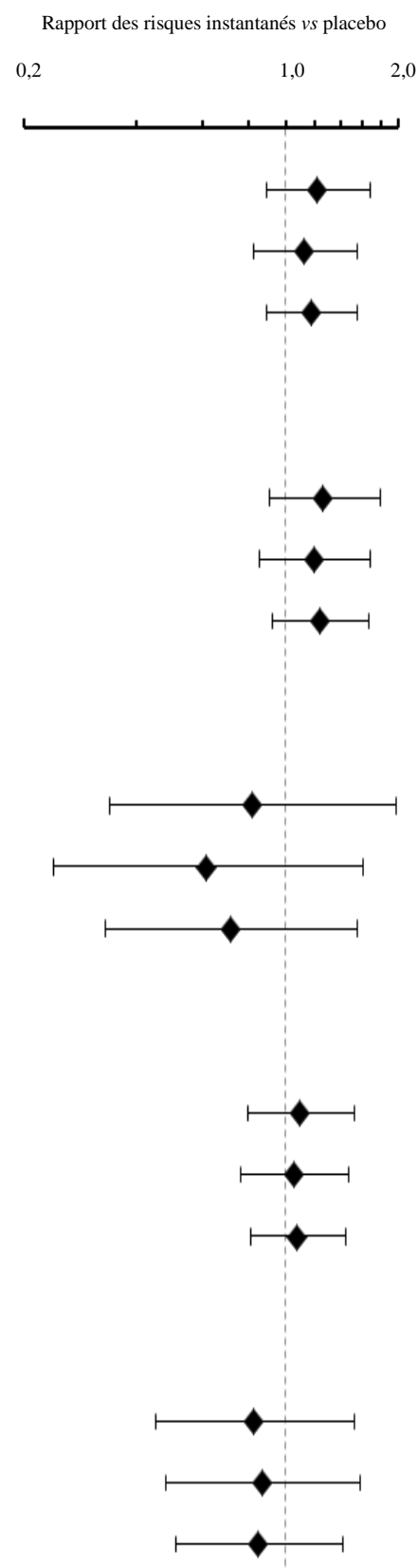


## AVC

Pour ce qui est des paramètres d'évaluation pertinents à l'AVC mortel/non mortel et l'AVC non mortel, des tendances non favorables non significatives ont été observées dans les groupes de l'empagliflozine. La majorité de ce déséquilibre était dû aux événements survenus après la fin du traitement (plus de 90 jours après l'arrêt du traitement). En ce qui a trait aux accidents ischémiques transitoires, une tendance favorable non significative a été observée. La majorité des AVC était de nature ischémique (149 des 164 cas pour l'empagliflozine, 62 des 69 cas pour le placebo).

**Tableau 20 Sommaire des paramètres d'évaluation pertinents à la maladie vasculaire cérébrale – patients traités**

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence / 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
<b>AVC (mortel/non mortel)</b>						
Placebo	69 (3,0)	10,5	--	--	--	--
Empa à 10 mg	85 (3,6)	12,7	1,22	0,89	1,68	0,2119
Empa à 25 mg	79 (3,4)	11,8	1,13	0,82	1,56	0,4594
Tous les groupes empa	164 (3,5)	12,3	1,18	0,89	1,56	0,2567
<b>AVC non mortel</b>						
Placebo	60 (2,6)	9,1	--	--	--	--
Empa à 10 mg	77 (3,3)	11,5	1,27	0,91	1,79	0,1593
Empa à 25 mg	73 (3,1)	10,9	1,20	0,85	1,69	0,2954
Tous les groupes empa	150 (3,2)	11,2	1,24	0,92	1,67	0,1638
<b>AVC mortel</b>						
Placebo	11 (0,5)	1,6	--	--	--	--
Empa à 10 mg	9 (0,4)	1,3	0,82	0,34	1,98	0,6572
Empa à 25 mg	7 (0,3)	1,0	0,62	0,24	1,61	0,3275
Tous les groupes empa	16 (0,3)	1,2	0,72	0,33	1,55	0,4015
<b>AVC survenu sous traitement (mortel/non mortel)*</b>						
Placebo	66 (2,8)	11,1	--	--	--	--
Empa à 10 mg	74 (3,2)	12,0	1,10	0,79	1,53	0,5773
Empa à 25 mg	72 (3,1)	11,6	1,06	0,76	1,48	0,7229
Tous les groupes empa	146 (3,1)	11,8	1,08	0,81	1,45	0,6014
<b>Accident ischémique transitoire (AIT)</b>						
Placebo	23 (1,0)	3,5	--	--	--	--
Empa à 10 mg	19 (0,8)	2,8	0,83	0,45	1,53	0,5603
Empa à 25 mg	20 (0,9)	2,9	0,87	0,48	1,58	0,6357
Tous les groupes empa	39 (0,8)	2,9	0,85	0,51	1,42	0,5368



\*Y compris tous les événements survenus jusqu'à 90 jours après l'arrêt du traitement

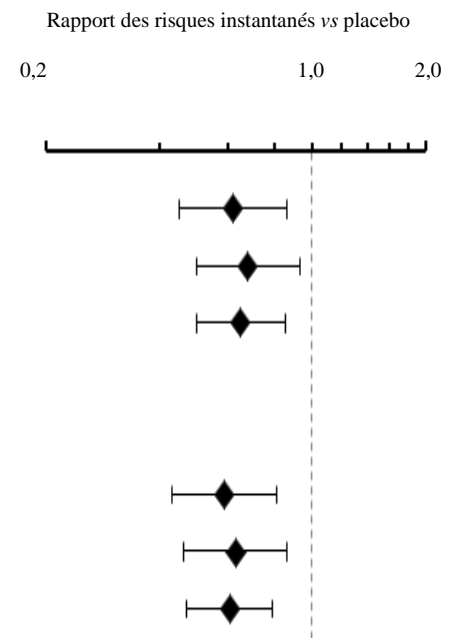


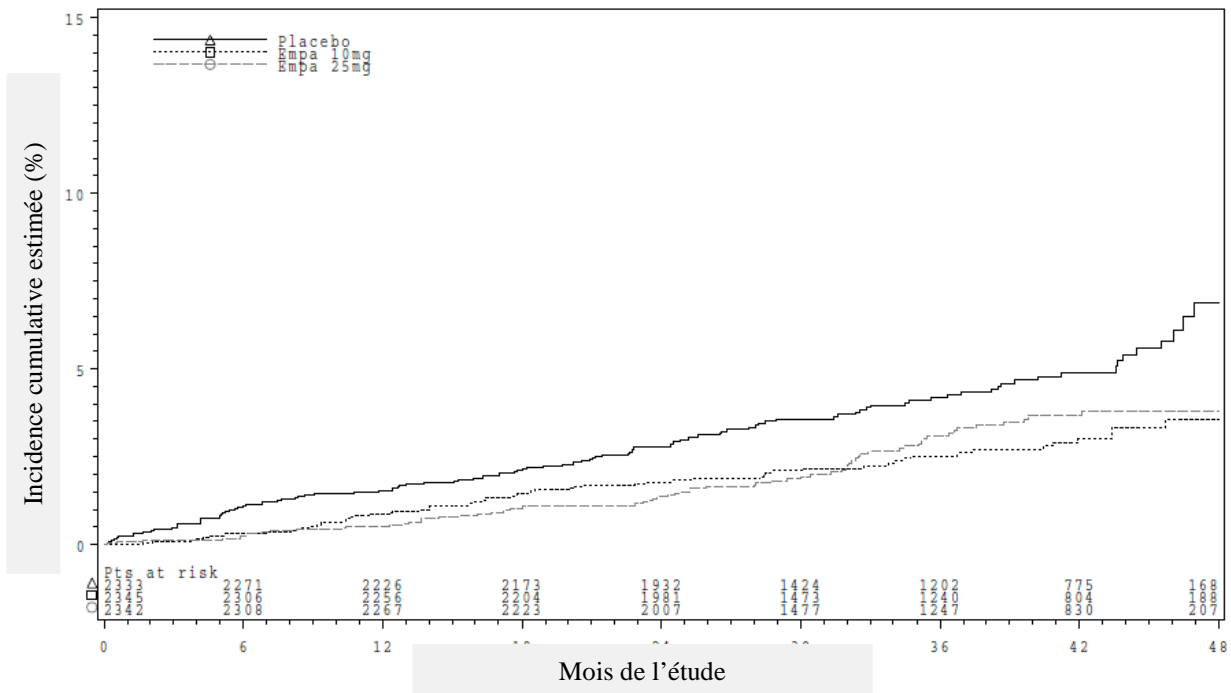
**Réduction du risque d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou du risque de décès dû à l'insuffisance cardiaque**

JARDIANCE a réduit de façon significative le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation et les cas d'insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou de décès dus à l'insuffisance cardiaque comparativement au placebo.

**Tableau 21 Sommaire des paramètres d'évaluation pertinents à l'insuffisance cardiaque – patients traités**

Traitement	Patients avec événement, n (%)	Incidence / 1 000 p-a	Comparaison vs placebo			
			RRI	IC à 95 %	Valeur p	
<b>Insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation</b>						
Placebo	95 (4,1)	14,5	--	--	--	--
Empa à 10 mg	60 (2,6)	8,9	0,62	0,45	0,86	0,0044
Empa à 25 mg	66 (2,8)	9,8	0,68	0,50	0,93	0,0166
Tous les groupes empa	126 (2,7)	9,4	0,65	0,50	0,85	0,0017
<b>Insuffisance cardiaque nécessitant l'hospitalisation ou décès dû à l'insuffisance cardiaque</b>						
Placebo	104 (4,5)	15,8	--	--	--	--
Empa à 10 mg	62 (2,6)	9,2	0,59	0,43	0,81	0,0010
Empa à 25 mg	67 (2,9)	9,9	0,63	0,46	0,86	0,0034
Tous les groupes empa	129 (2,8)	9,6	0,61	0,47	0,79	0,0002





**Figure 3** Incidence cumulative estimée pour le temps écoulé avant la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC) ou le premier décès pour aggravation de l'insuffisance cardiaque – doses individuelles d'empagliflozine vs placebo – patients traités

## Autre

### *Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale (étude 1245.36)*

L'efficacité et l'innocuité de JARDIANCE en appoint au traitement antidiabétique ont été évaluées chez 738 patients atteints de diabète de type 2 et présentant divers degrés d'atteinte rénale (DFGe initial inférieur à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) dans le cadre d'une étude de 52 semaines à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu avec groupes parallèles.

Chez les patients présentant une atteinte rénale légère, le traitement par JARDIANCE à 10 mg et à 25 mg avait entraîné une réduction statistiquement significative du taux d'HbA1c à la semaine 24 comparativement au placebo. Bien que la dose initiale recommandée de JARDIANCE soit de 10 mg, cette dose n'a été étudiée que chez les patients présentant une atteinte rénale légère. Chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale modérée ou grave, la dose de 25 mg de JARDIANCE a été utilisée. L'efficacité hypoglycémiante de JARDIANCE à 25 mg diminuait à mesure que la fonction rénale diminuait (voir [Tableau 22](#)). Chez les patients présentant une atteinte rénale grave, JARDIANCE à 25 mg n'avait pas diminué le taux d'HbA1c à la semaine 24 et était associé à plus de manifestations indésirables.

**Tableau 22 Résultats à la semaine 24 (DOR) d'une étude contrôlée par placebo portant sur JARDIANCE chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant une atteinte rénale (ensemble des analyses)**

Paramètre d'efficacité	Placebo	JARDIANCE		Placebo	JARDIANCE 25 mg	Placebo	JARDIANCE 25 mg
		10 mg	25 mg				
	Légère (DFGe ≥60 à <90 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )			Modérée (stade 3A) (DFGe ≥45 à <60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )		Modérée (stade 3B) (DFGe ≥30 à <45 mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	
N (%)	95 (12,9)	98 (13,3)	97 (13,1)	89 (12,1)	91 (12,3)	98 (13,3)	96 (13,0)
<b>HbA1c (%)</b>							
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,08	8,12	8,01	7,95
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>1</sup>	0,06	-0,46	-0,63	-0,09	-0,54	0,17	-0,21
Différence par rapport au placebo <sup>1</sup> (IC à 95 %)		-0,52* (-0,72, -0,32)	-0,68* (-0,88, -0,49)		-0,46* (-0,66, -0,27)		-0,39* (-0,58, -0,19)

<sup>1</sup> Moyenne ajustée en fonction de la valeur initiale

\*  $p < 0,0001$

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les études *in vitro* ont démontré que l'empagliflozine était un inhibiteur puissant des transporteurs rénaux SGLT-2 chez l'humain ( $CI_{50} = 1,3 \text{ nM}$ ) et le rat ( $CI_{50} = 1,7 \text{ nM}$ ). Les trois principaux métabolites de l'empagliflozine chez l'humain, tous des glucuronides, avaient très peu d'effets sur le transporteur du SGLT-2 *in vitro*, les valeurs de la  $CI_{50}$  se situant entre 860 et 1 435 nM. Les doses orales d'empagliflozine ont augmenté l'excrétion urinaire du glucose chez les rongeurs diabétiques et les chiens normoglycémiques, ce qui a provoqué une baisse de la glycémie chez les rongeurs diabétiques après une seule dose orale, ainsi qu'après un traitement de longue durée.

## TOXICOLOGIE

### *Toxicité aiguë*

L'empagliflozine a démontré une faible toxicité aiguë. La dose unique létale d'empagliflozine par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez la souris et le rat.

### *Toxicité subchronique et chronique*

Dans les études sur l'administration de doses répétées par voie orale d'au plus 13, 26 et 52 semaines menées chez la souris, le rat et le singe, respectivement, des signes de toxicité ont généralement été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois l'exposition chez l'humain (ASC) à la dose maximale recommandée de 25 mg. La plupart des effets toxiques concordaient avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire du glucose et comprenaient la perte de poids et de tissu adipeux, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse de la glycémie et

l'élévation d'autres paramètres sériques traduisant un métabolisme accru des protéines, une gluconéogenèse, un déséquilibre électrolytique et des modifications urinaires telles que la polyurie et la glycosurie. Une augmentation du poids du foie, une élévation de l'activité des enzymes hépatiques (p. ex., ASAT et ALAT) et une vacuolisation hépatocellulaire ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces changements au niveau du foie peuvent être attribuables à la gluconéogenèse et/ou à la mobilisation des lipides pour générer de l'énergie. L'organe le plus touché par la toxicité de l'empagliflozine était le rein. Des altérations microscopiques aux reins ont été observées chez toutes les espèces. Celles-ci comprenaient notamment la caryomégalie tubulaire, la nécrose unicellulaire, l'hyperplasie et l'hypertrophie kystiques (souris), la minéralisation des reins et la vacuolisation des tubules corticaux (rat), ainsi que la néphropathie tubulaire et la néphrite interstitielle (chien).

Dans une étude de 2 ans chez la souris, la mortalité associée à des lésions urinaires augmentait de façon proportionnelle à la dose chez les mâles recevant des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour d'empagliflozine par voie orale ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC).

#### *Cancérogénicité*

Le potentiel cancérogène de l'empagliflozine a été évalué dans des études de deux ans chez la souris et le rat. L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les rates jusqu'à la dose la plus élevée, soit 700 mg/kg/jour (jusqu'à 72 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique, liées au traitement, ont été observées à la dose de 700 mg/kg/jour (environ 42 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 26 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs sont courantes chez le rat, leur incidence (18 %) se situant dans les limites de contrôle déclarées dans la littérature (0 à 26 %). Aucune lésion vasculaire n'a été observée chez la souris et le chien. L'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence de tumeurs chez les souris femelles à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (environ 62 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Des tumeurs rénales ont été observées chez des souris mâles à la dose de 1 000 mg/kg/jour (environ 45 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC), mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, correspondant à environ 11 fois l'exposition clinique à la dose de 25 mg. Ces tumeurs peuvent être attribuables à une prédisposition naturelle aux maladies rénales chez la souris mâle, laquelle peut être exacerbée par la présence d'un métabolite oxydant cytotoxique pour les reins. La présence de tumeurs rénales chez les souris n'est donc probablement pas pertinente pour les patients recevant des doses cliniques d'empagliflozine.

#### *Mutagénicité*

L'empagliflozine n'a pas eu d'effet mutagène lors du test de mutagenèse d'Ames sur des souches bactériennes, du test du lymphome de souris L5178/tk+/- ni du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

#### *Toxicité affectant la reproduction*

Dans une étude sur la fertilité et les premiers stades de développement embryonnaire chez le rat, l'empagliflozine administrée à des doses ne dépassant pas 700 mg/kg/jour (environ 50 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) n'a eu aucun effet

sur l'accouplement et la fertilité des rats mâles et femelles ni sur les premiers stades du développement embryonnaire. Administrée pendant l'organogenèse, l'empagliflozine n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat ou le lapin à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ 48 et 128 fois, respectivement, la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC). Les doses d'empagliflozine ayant causé une toxicité chez les rates ont également entraîné la malformation des os des membres (os pliés) à des doses correspondant à environ 155 fois l'exposition clinique à une dose de 25 mg. Les doses toxiques pour la lapine ont également augmenté les pertes embryo-fœtales à des doses correspondant à environ 139 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC.

Dans une étude sur la toxicité prénatale et postnatale chez le rat, l'empagliflozine a été administrée à partir du sixième jour de gestation jusqu'au vingtième jour d'allaitement (sevrage) à des doses de 10, de 30 et de 100 mg/kg/jour. Les ratons ont été exposés au médicament indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. Il n'y avait aucun signe de toxicité chez les rates jusqu'à la dose de 100 mg/kg/jour. La prise de poids des ratons de génération F1 était toutefois réduite, principalement pendant l'allaitement, à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg d'après les comparaisons de l'ASC). Les ratons mâles de génération F1 présentaient également des troubles d'apprentissage et de mémoire à la dose de 100 mg/kg (environ 16 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) au jour 22 après la parturition, mais pas au jour 62. Ces effets sur le comportement neurologique étaient probablement attribuables aux retards de croissance constatés chez les ratons mâles de génération F1. La dose sans effet nocif (DSENO) était de 10 mg/kg/jour (environ 1,4 fois la dose clinique de 25 mg, d'après les comparaisons de l'ASC) pour la toxicité néonatale de la génération F1.

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité juvénile, l'empagliflozine a été administrée directement à de jeunes rats du 21<sup>e</sup> jour au jour 90 suivant la naissance à des doses orales de 1, 10, 30 et 100 mg/kg/jour. Des augmentations du poids des reins ont été observées chez les mâles aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour ( $\geq 0,7$  fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC) et chez les femelles aux doses égales ou supérieures à 30 mg/kg/jour ( $\geq 4$  fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC). Une dilatation tubulaire et pelvique minime à légère a été observée à la dose de 100 mg/kg/jour, soit environ 11 fois la dose clinique de 25 mg selon des comparaisons de l'ASC. Ces observations avaient disparu suivant une période de rétablissement sans médicament de 13 semaines.

## RÉFÉRENCES

1. Macha S, Sennewald R, Rose P, Schoene K, Pinnetti S, Woerle HJ, Broedl UC. Lack of clinically relevant drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and verapamil, ramipril, or digoxin in healthy volunteers. *Clin Ther.* 2013;35(3):226-35.
2. Macha S, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ, Broedl UC. Effect of Empagliflozin on the Steady-State Pharmacokinetics of Ethinylestradiol and Levonorgestrel in Healthy Female Volunteers. *Clin Drug Investig.* 2013 Mar 20. [Publication en ligne avant impression] doi: 10.1007/s40261-013-0068-y.
3. Macha S, Dieterich S, Mattheus M, Seman LJ, Broedl UC, Woerle HJ. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, and metformin following co-administration in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(2):132-40.
4. Macha S, Rose P, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. Lack of drug-drug interaction between empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, and warfarin in healthy volunteers. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):316-23.
5. Brand T, Macha S, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. Pharmacokinetics of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers. *Adv Ther.* 2012;29(10):889-99.
6. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, *et al.* Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. *Diabetes Obesity and Metabolism, Diabetes Obes Metab* 2012;14(1):83-90. (P11-13842).
7. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle Hand, Broedl U. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 129. P13-11052.
8. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim G, Woerle H, Broedl U. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(3): 208–19. P13-11200.
9. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle H, Broedl U. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3396–404. P13-08968.
10. Kovacs C, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle H, Broedl U. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-

- week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(2):147–58. P13-09179.
11. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle H, Broedl U. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; [Publication en ligne avant impression]; doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0. P14-01211.
  12. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl U, Woerle H. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). *Diabetologia* 2013; 56 (suppl 1): S372 [931].
  13. Mithal A, Barnett AH, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle H, Broedl U. Empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and stage 3A, 3B and 4 chronic kidney disease (CKD). *Diabetologia* 2013; 56 (suppl 1): S382 [952].
  14. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl U, Woerle H. Empagliflozin improves blood pressure in patients with type 2 diabetes (T2DM) and hypertension. *Diabetologia* 2013; 56 (suppl 1): S377 [942].
  15. Bogdanffy MS, Stachlewitz RF, van Tongeren S Knight B, Sharp DE, Ku W, Hart SE, Blanchard K. Nonclinical safety of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Int J Toxicol* 33 (6), 436 - 449 (2014) (P14-14074).
  16. Taub M, Ludwig-Schwellinger E, Ishiguro N, Kishimoto W, Yu H, Wagner K, Tweedie DJ. Sex-, species-, and tissue-specific metabolism of empagliflozin in male mouse kidney forms an unstable hemiacetal metabolite (M466/2) that degrades to 4-hydroxycrotonaldehyde, a reactive and cytotoxic species. *Chem Res Toxicol* 28 (1), 103 - 115 (2015) (P14-17168).
  17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AUX  
CONSOUMMATEURS**

Pr **Jardiance**<sup>®</sup>

Empagliflozine, comprimés

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de JARDIANCE pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de JARDIANCE. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**À quoi sert ce médicament :**

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

JARDIANCE peut être utilisé :

- seul si vous ne pouvez pas prendre de metformine;
- en association avec la metformine;
- en association avec la metformine et une sulfonylurée;
- en association avec la pioglitazone (avec ou sans metformine);
- en association avec la linagliptine et la metformine;
- en association avec de l'insuline basale ou prandiale (avec ou sans metformine).

Si vous êtes atteint de diabète de type 2 et courez un risque accru d'événements cardiovasculaires (problèmes de santé dus à votre cœur et à vos vaisseaux sanguins), JARDIANCE peut être utilisé de concert avec un régime alimentaire et l'exercice pour réduire votre risque de décès causé par des événements liés à votre cœur ou à vos vaisseaux sanguins.

**Comment agit ce médicament :**

JARDIANCE élimine le surplus de glucose dans l'organisme par l'entremise de l'urine.

**Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas prendre JARDIANCE si :

- vous êtes atteint de diabète de type 1 (votre corps ne produit pas d'insuline);
- vous souffrez d'acidocétose diabétique (une complication du diabète) ou vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique;
- vous avez des problèmes de reins graves ou devez subir une dialyse;
- vous avez une maladie du foie grave;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir; on ne sait pas si JARDIANCE peut nuire à la santé de l'enfant à naître. Discutez avec votre médecin pour déterminer le meilleur moyen de maîtriser votre glycémie pendant votre grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter; on ne sait pas si JARDIANCE est excrété dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin si vous désirez allaiter;

- vous êtes allergique à l'empagliflozine ou à l'un des ingrédients énumérés ci-dessous.

**Ingrédient médicamenteux :**

Empagliflozine

**Ingrédients non médicamenteux :**

Dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, macrogol, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer jaune.

**Présentation :**

Comprimés à 10 mg et à 25 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**

- L'acidocétose diabétique est une affection grave pouvant menacer le pronostic vital et qui nécessite l'hospitalisation d'urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète sucré de type 2, présentant une glycémie normale ou élevée, qui sont traités par JARDIANCE et d'autres inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT-2). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.
- Si vous présentez un des symptômes suivants, vous devez obtenir des soins médicaux **et cesser de prendre JARDIANCE immédiatement** (et ce, même si votre taux de sucre dans le sang est normal) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de grande soif, fatigue inhabituelle, haleine à l'odeur sucrée, goût sucré ou métallique dans la bouche ou changement de l'odeur de l'urine ou de la transpiration.
- JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour traiter les patients atteints de diabète de type 1.
- JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique ni si vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.

**AVANT d'utiliser JARDIANCE, vous devez informer votre médecin ou votre pharmacien si :**

- vous êtes âgé de plus de 65 ans;
- vous avez un diabète de type 1 (votre organisme ne produit pas d'insuline). JARDIANCE ne doit pas être utilisé pour traiter les patients atteints de diabète de type 1;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes de reins;
- vous souffrez actuellement ou avez déjà souffert d'une maladie du foie;
- vous avez une maladie cardiaque ou une tension artérielle faible;
- vous prenez un médicament pour contrôler une tension artérielle élevée ou prenez un diurétique (médicament utilisé



- pour éliminer le surplus d'eau de votre organisme);
- vous prenez des médicaments utilisés pour abaisser votre taux de sucre dans le sang tels que glyburide, gliclazide ou glimépiride (sulfonyles) ou de l'insuline. La prise de JARDIANCE avec ces médicaments peut augmenter le risque d'un taux de sucre faible dans le sang (hypoglycémie);
- vous avez une intolérance à certains sucres du lait. Les comprimés JARDIANCE contiennent du lactose;
- vous êtes âgé de 85 ans ou plus, car vous ne devriez pas commencer à prendre JARDIANCE;
- vous êtes plus prédisposé à l'acidocétose diabétique, y compris si :
  - vous souffrez de déshydratation ou de vomissements, de diarrhée ou de sudation excessifs;
  - vous suivez un régime à très faible teneur en glucides;
  - vous consommez beaucoup d'alcool;
  - vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
  - vous êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une affection médicale grave;
  - vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.

JARDIANCE n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

La prise de JARDIANCE entraînera un test d'urine positif pour le glucose (sucre).

JARDIANCE peut causer des changements dans le taux de cholestérol ou de gras dans le sang.

JARDIANCE peut causer une fonction rénale anormale. Votre médecin effectuera des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de vos reins pendant votre traitement par JARDIANCE.

JARDIANCE augmente le risque d'infection à levures au niveau du pénis ou dans le vagin. Ce risque est plus élevé chez les patients ayant déjà eu des infections à levures.

JARDIANCE peut causer la fasciite nécrosante du périnée (région entre l'anus et les organes génitaux et autour de ceux-ci). Il s'agit d'une infection rare, mais grave et possiblement mortelle qui peut affecter les hommes et les femmes qui souffrent de diabète et qui prennent des inhibiteurs du SGLT-2. Cette infection est également appelée gangrène de Fournier et nécessite un traitement d'urgence. Si vous présentez des symptômes tels que sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau des organes génitaux ou de la région allant des organes génitaux au rectum, et ce, particulièrement si vous faites de la fièvre ou si vous présentez un malaise généralisé, communiquez sans tarder avec votre médecin. Il pourrait s'agir de signes de gangrène de Fournier.

**Conduite et opération de machinerie :** JARDIANCE peut causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Avant de prendre le volant ou de faire fonctionner des machines, attendez de connaître votre réaction au médicament.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre et les suppléments à base de plantes médicinales.

**Les médicaments qui pourraient causer des interactions avec JARDIANCE comprennent :** médicaments utilisés contre le diabète, en particulier les sulfonyles ou l'insuline. Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) peut survenir si vous prenez déjà un autre médicament utilisé pour traiter le diabète. Consultez votre médecin pour savoir quelle dose de chaque médicament vous devriez prendre.

## UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin.

JARDIANCE doit être pris :

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

Avalez les comprimés en entier. Vous ne devez PAS couper ni diviser les comprimés.

### Dose habituelle pour adultes :

**Dose initiale recommandée :** un comprimé à 10 mg par jour. Votre médecin pourra augmenter votre dose à un comprimé à 25 mg, au besoin, pour mieux maîtriser votre taux de sucre dans le sang.

### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, et ce, même en l'absence de symptômes.

### Omission de dose :

Ne doublez pas la dose de JARDIANCE.

S'il reste 12 heures ou plus avant votre prochaine dose, prenez JARDIANCE dès que vous vous en souvenez. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

S'il reste moins de 12 heures avant votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- déshydratation;
- sensation de soif inhabituelle;

- élimination d'un plus grand volume d'urine que d'habitude ou besoin plus fréquent d'uriner;
- démangeaisons;
- éruption cutanée;
- difficulté à uriner ou douleur en urinant.

**Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous incommodent gravement, veuillez en aviser votre médecin ou votre pharmacien.**

JARDIANCE peut entraîner des résultats anormaux aux tests de sang. Votre médecin décidera si des tests de sang sont nécessaires pour vérifier la fonction rénale, les taux de gras dans le sang et la quantité de globules rouges dans le sang (hématocrite).

L'acidocétose diabétique est une affection grave qui survient lorsque les valeurs glycémiques sont normales ou élevées. Veuillez obtenir immédiatement des soins médicaux si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes indiqués dans le tableau qui suit sous Acidocétose diabétique, et ce, même si vos valeurs glycémiques sont normales.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, INCIDENCE ET MESURE À PRENDRE				
Symptôme / effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux
		Si grave seulement	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>	<b>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) :</b> tremblements, transpiration, battements de cœur rapides, changement au niveau de la vision, faim, maux de tête et changements de l'humeur.		✓	
<b>Fréquent</b>	<b>Infection des voies urinaires :</b> sensation de brûlure en urinant, douleur pelvienne ou dans le milieu du dos, besoin plus fréquent d'uriner.		✓	

	<p><b>Infections génitales :</b></p> <p>Infection vaginale à levures : démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et écoulement d'une substance épaisse et granuleuse de couleur gris pâle.</p> <p>Infection à levures du pénis : rougeur, enflure, démangeaisons au niveau du gland du pénis, écoulement d'une substance épaisse et granuleuse sous le prépuce, odeur désagréable, difficulté à découvrir le gland, douleur en urinant ou durant les relations sexuelles.</p>	✓		
	<p><b>Déplétion du volume (perte de liquides essentiels de l'organisme, déshydratation, surtout chez les patients de plus de 75 ans) :</b> bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou besoin moins fréquent d'uriner que la normale.</p>			✓
	<p><b>Réactions allergiques cutanées :</b> éruption cutanée, urticaires, enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue pouvant causer une difficulté à respirer ou à avaler.</p>			✓
<b>Peu fréquent</b>	<p><b>Faible tension artérielle :</b> étourdissements, perte de conscience, sensation de tête légère. Peut survenir lorsqu'on se lève d'une position couchée à une position assise ou debout.</p>		✓	

	<b>Troubles rénaux :</b> changement quelconque au niveau du volume, de la fréquence ou de la couleur (pâle ou foncée) des urines.		✓	
	<b>Infection grave pouvant se propager des voies urinaires jusque dans le reste du corps (septicémie) :</b> fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements de cœur rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
	<b>Infection rénale aiguë :</b> douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur dans le bas du dos (mal aux reins), fièvre ou frissons, urine trouble ou malodorante, sang dans les urines.			✓
<b>Rare</b>	<b>Acidocétose diabétique :</b> difficulté à respirer, sensation de grande soif, vomissements, douleur à l'estomac, nausées, perte de l'appétit, confusion, fatigue inhabituelle, haleine à l'odeur sucrée, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur particulière de l'urine ou de la sueur.			✓
<b>Inconnu</b>	<b>Gangrène de Fournier (infection grave affectant le tissu mou) :</b> fièvre, sensation de faiblesse, de fatigue ou d'inconfort; sensibilité au toucher, rougeur ou enflure au niveau ou autour des organes génitaux ou de l'anus.			✓

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets inattendus pendant votre traitement par JARDIANCE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### ENTREPOSAGE

Conservez à la température de la pièce (15-30 °C).

Gardez dans un endroit sécuritaire hors de la portée des enfants.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

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

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

### POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

#### Pour en savoir plus sur JARDIANCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements aux consommateurs. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://www.boehringer-ingelheim.ca>) ou en communiquant avec le fabricant, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée, au 1-800-263-5103, poste 84633.

Le présent feuillet a été rédigé par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Ces renseignements étaient à jour à la date de révision indiquée ci-dessous. Toutefois, le fabricant peut disposer de renseignements plus récents.

Dernière révision : 11 avril 2019

Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée  
Burlington, ON, Canada L7L 5H4

Promotion conjointe avec :  
Eli Lilly Canada Inc.  
Toronto, ON, Canada M1N 2E8