

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés
Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalant à 154,3 mg de lactose anhydre.

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalant à 107,4 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés

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

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Diabète de type 2

Jardiance est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète

Pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique, les événements cardiovasculaires et rénaux, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

Insuffisance cardiaque

Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.

Maladie rénale chronique

Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Diabète de type 2

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

Insuffisance cardiaque

La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour.

Maladie rénale chronique

La dose recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour.

Toutes les indications

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

Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, cependant, il ne doit pas prendre une double dose le même jour.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m².

Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose quotidienne d'empagliflozine est de 10 mg.

Chez les patients souffrant de diabète de type 2, l'efficacité de l'empagliflozine en termes de réduction glycémique est diminuée en cas de DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², et probablement absente si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m². De ce fait, si le DFGe diminue en dessous de 45 mL/min/1,73 m², l'association d'un autre traitement hypoglycémiant doit être envisagée, si nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

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

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour (voir rubriques 5.1 et 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les enfants qui présentent un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Généralités

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1 (voir en rubrique 4.4 « Acidocétose »).

Acidocétose

Des cas d'acidocétose, y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients diabétiques traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/L (250 mg/dL). On ignore si une acidocétose est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine. Bien que les patients non diabétiques soient moins susceptibles de présenter une acidocétose, des cas ont également été signalés dans cette population.

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

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

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie est préféré à la cétonurie. Le traitement par empagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

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

Des cas d'acidocétose prolongée et de glycosurie prolongée ont été observés avec l'empagliflozine. Après l'arrêt de l'empagliflozine, l'acidocétose peut persister au-delà de la durée attendue au regard de la demi-vie plasmatique (voir rubrique 5.2). L'acidocétose prolongée peut être liée à des facteurs indépendants de l'empagliflozine, tels qu'une carence en insuline.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, patients présentant un diabète de type 2 avec un faible taux de peptide C, un diabète auto-immun de l'adulte [LADA] ou des antécédents de pancréatite), les patients avec des affections entraînant une diminution de la prise alimentaire ou une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline ont été réduites et ceux dont les besoins en insuline sont accrus en raison d'une maladie aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Chez ces patients, les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence.

La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT2 chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose sous inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

Jardiance ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un diabète de type 1. Les données issues d'un programme d'essais cliniques mené chez des patients atteints d'un diabète de type 1 ont montré que l'acidocétose survient plus souvent chez les patients traités par empagliflozine 10 mg et 25 mg en complément d'un traitement par insuline par rapport au placebo.

Insuffisance rénale

En raison de l'expérience limitée, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 20 mL/min/1,73 m².

Chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m², la dose quotidienne d'empagliflozine est de 10 mg (voir rubrique 4.2).

L'efficacité de l'empagliflozine en termes de réduction glycémique dépend de la fonction rénale ; elle est diminuée en cas de DFGe inférieur à 45 mL/min/1,73 m², et probablement absente si le DFGe est inférieur à 30 mL/min/1,73 m² (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

- Avant l'instauration du traitement par empagliflozine et à intervalles réguliers pendant le traitement, c.-à-d. au moins une fois par an (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2).
- Avant l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant pouvant avoir un impact négatif sur la fonction rénale.

Risque d'hypovolémie

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

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

Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état d'hydratation du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparé au placebo (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC).

Infections urinaires compliquées

Des cas d'infection des voies urinaires avec des complications incluant des pyélonéphrites et des urosepsis, ont été signalés chez les patients traités par empagliflozine (voir rubrique 4.8). Une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2, notamment de l'empagliflozine. Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent une association de symptômes tels que douleur, sensibilité, érythème ou tuméfaction au niveau de la zone génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaises. Il convient de garder à l'esprit que la fasciite nécrosante peut être précédée d'une infection urogénitale ou d'un abcès périnéal. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, le traitement par Jardiance doit être interrompu et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être instauré.

Amputations des membres inférieurs

Une augmentation du nombre de cas d'amputation des membres inférieurs (principalement d'un orteil) a été observée au cours d'études cliniques à long terme menées avec un autre inhibiteur du SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Comme pour tous les patients diabétiques, il est important de sensibiliser les patients sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.

Atteinte hépatique

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

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée au cours du traitement avec l'empagliflozine (voir rubrique 4.8). En cas d'élévation marquée de l'hématocrite, l'état du patient doit être surveillé et la présence d'une hémopathie sous-jacente doit être recherchée.

Maladie rénale chronique

Les patients présentant une albuminurie pourraient tirer un plus grand bénéfice du traitement par empagliflozine.

Cardiopathie infiltrative ou cardiomyopathie de Takotsubo

Aucune étude n'a été menée spécifiquement chez des patients atteints d'une cardiopathie infiltrative ou d'une cardiomyopathie de Takotsubo. L'efficacité chez ces patients n'a pas été établie.

Bilan urinaire

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

Interférence avec le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Il n'est pas recommandé d'utiliser le dosage du 1,5-AG pour la surveillance du contrôle glycémique, car il ne constitue pas une mesure fiable pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il est recommandé d'utiliser d'autres méthodes pour surveiller le contrôle glycémique.

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

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

Insuline et sécrétagogues de l'insuline

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur l'empagliflozine

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

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

L'effet de l'induction des UGT (par ex., l'induction par la rifampicine ou la phénytoïne) sur l'empagliflozine n'a pas été étudié. Le traitement concomitant par des inducteurs connus des enzymes UGT n'est pas recommandé en raison d'un risque potentiel de diminution de l'efficacité. Si l'administration concomitante d'un inducteur de ces enzymes UGT est jugée nécessaire, il convient d'effectuer un suivi du contrôle glycémique afin d'évaluer que la réponse à Jardiance est adéquate.

Une étude d'interaction avec le gemfibrozil, un inhibiteur *in vitro* des transporteurs OAT3 et OATP1B1/1B3, a montré que la C_{max} de l'empagliflozine augmente de 15 % et l'ASC de 59 % suite à une administration concomitante. Ces variations n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

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

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

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

Effets de l'empagliflozine sur les autres médicaments

L'empagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et donc entraîner une diminution des concentrations sanguines de lithium. Il convient d'augmenter la fréquence des dosages sériques du lithium après l'instauration de l'empagliflozine et en cas de modification posologique. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.

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

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

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

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

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline.

Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »).

Insuffisance cardiaque

Les études EMPEROR ont inclus des patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite (N = 3 726) ou préservée (N = 5 985) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquemment observé dans les études EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved combinées était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 11,4 %, placebo : 9,7 %).

Maladie rénale chronique

L'étude EMPA-KIDNEY a inclus des patients présentant une maladie rénale chronique (N = 6 609) et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ 44 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude EMPA-KIDNEY étaient la goutte (empagliflozine : 7,0 %, placebo : 8,0 %) et l'atteinte rénale aiguë (empagliflozine : 2,8 %, placebo : 3,5 %), qui ont été plus fréquentes chez les patients du groupe placebo.

Le profil de sécurité globale de l'empagliflozine était généralement homogène dans les différentes indications étudiées.

Liste des effets indésirables

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

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

Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a Infection des voies urinaires (dont pyélonéphrite et urosepsis) ^a		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)*	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ^a	Soif	Acidocétose*		
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Constipation			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Prurit (généralisé) Rash	Urticaire Angio-œdème		
<i>Affections vasculaires</i>	Hypovolémie ^a				
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Augmentation des mictions ^a	Dysurie		Néphrite tubulo-interstitielle
<i>Investigations</i>		Augmentation des lipides sériques ^a	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire ^a Augmentation de l'hématocrite ^a		

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

* Voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs de traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine prises séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et en association à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %).

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 6,5 %, placebo : 6,7 %).

Hypoglycémie sévère (événements nécessitant une assistance)

Aucune augmentation des hypoglycémies sévères n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs de traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine prises séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et en association à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %).

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie sévère ont été observés à une fréquence similaire chez les patients diabétiques traités par empagliflozine et par placebo en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 2,2 %, placebo : 1,9 %).

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée.

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 2,3 %, placebo : 0,8 %) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,7 %, placebo : 0,7 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo.

Des cas de phimosis/phimosis acquis ont été rapportés concomitamment à des infections génitales et ont parfois nécessité une circoncision.

Augmentation des mictions

Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %).

Dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,9 %, placebo : 0,5 %).

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle [ambulatoire], diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %).

Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire

La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFGe (moyenne : 3 mL/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. Ce phénomène a également été observé dans les études EMPEROR sur l'insuffisance cardiaque et dans l'étude EMPA-KIDNEY.

Augmentation des lipides sériques

Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion étaient respectivement, pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg par rapport au placebo, de 4,9 % et 5,7 % contre 3,5 % pour le cholestérol total ; de 3,3 % et 3,6 % contre 0,4 % pour le HDL-cholestérol ; de 9,5 % et 10,0 % contre 7,5 % pour le LDL-cholestérol ; et de 9,2 % et 9,9 % contre 10,5 % pour les triglycérides.

Augmentation de l'hématocrite

Les augmentations moyennes de l'hématocrite, par rapport à l'inclusion, étaient de 3,4 % et 3,6 % pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg respectivement, contre 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG Outcome, les valeurs de l'hématocrite sont revenues à peu près aux valeurs initiales après une période de suivi de 30 jours après la fin du traitement.

Population pédiatrique

L'étude DINAMO a inclus 157 enfants âgés de 10 ans et plus présentant un diabète de type 2. Parmi eux, 52 patients ont reçu l'empagliflozine, 52 la linagliptine et 53 le placebo (voir rubrique 5.1).

Durant la phase contrôlée contre placebo, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie, dont les taux globaux étaient plus élevés dans les groupes empagliflozine combinés par rapport au groupe placebo (données combinées pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg : 23,1 % ; placebo : 9,4 %). Aucun de ces événements n'était sévère et n'a nécessité d'assistance.

Globalement, le profil de sécurité chez l'enfant était similaire à celui observé chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

4.9 Surdosage

Symptômes

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

Traitement

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), Code ATC : A10BK03

Mécanisme d'action

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant (CI_{50} de 1,3 nmol) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs du glucose, importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques, et elle est 5 000 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption intestinale du glucose. Le SGLT2 est fortement exprimé dans les reins, alors que son expression dans les autres tissus est inexistante ou très faible. En tant que transporteur prédominant, il est responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale. Chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie, une plus grande quantité de glucose est filtrée et réabsorbée.

L'empagliflozine améliore le contrôle glycémique chez les patients avec un diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme glycosurique est dépendante de la glycémie et du DFG. L'inhibition du SGLT2 chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie conduit à l'excrétion du glucose excédentaire dans les urines. De plus, l'instauration du traitement par empagliflozine augmente l'excrétion de sodium, entraînant une diurèse osmotique et une réduction du volume intravasculaire.

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

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

L'empagliflozine réduit également la réabsorption du sodium et augmente l'apport en sodium au niveau du tubule distal. Ce processus peut influencer plusieurs fonctions physiologiques, notamment : l'augmentation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire et la réduction de la pression intraglomérulaire, la diminution de la pré et postcharge du cœur, la régulation négative de l'activité sympathique et la réduction de la tension pariétale du ventricule gauche (comme en témoigne la diminution des valeurs de NT-proBNP), qui pourraient avoir des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque, les pressions de remplissage et la fonction diastolique, de même que sur la préservation de la structure et de la fonction rénales. D'autres effets, tels qu'une augmentation de l'hématocrite, une perte de poids et une réduction de la pression sanguine, pourraient contribuer encore davantage aux effets bénéfiques sur le cœur et les reins.

Efficacité et sécurité cliniques

Diabète de type 2

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbidité cardiovasculaire font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité sur la glycémie et les résultats cardiovasculaires ont été évalués sur un total de 14 663 patients présentant un diabète de type 2 qui ont été traités dans 12 études cliniques en double insu, contrôlées versus placebo ou versus comparateurs actifs ; 9 295 de ces patients ont reçu

l'empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4 165 patients ; empagliflozine 25 mg : 5 130 patients). Cinq études avaient des durées de traitement de 24 semaines ; dans les extensions de ces études ainsi que dans d'autres études, la durée d'exposition à l'empagliflozine pouvait aller jusqu'à 102 semaines.

Le traitement par empagliflozine en monothérapie et en association avec la metformine, la pioglitazone, un sulfamide hypoglycémiant, des inhibiteurs de la DPP-4 ou l'insuline, a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA1c, de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD). L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA1c de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin d'un traitement de secours glycémique, comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Une valeur initiale d'HbA1c plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA1c. De plus, l'association de l'empagliflozine au traitement de référence a réduit la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée.

Monothérapie

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

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

Dans l'étude d'extension de cette étude, menée en double insu et contrôlée versus placebo, les réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle se sont maintenues jusqu'à la semaine 76.

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

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

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

glycémique

- 1 Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale
- 2 Non évalué en termes de signification statistique du fait de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle
- 3 IC à 95 %
- 4 LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur
- * Valeur p < 0,0001

Association thérapeutique

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

L'empagliflozine, en association à la metformine, à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, ou à la pioglitazone avec ou sans metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (tableau 3). De plus, elle a entraîné une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo. Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle se sont maintenues jusqu'à la semaine 76.

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

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

HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79 à -0,49)	-0,59* (-0,74 à -0,44)
N	216	209	202
Patients (%) ayant atteint une valeur d'HbA1c < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,39	-2,16	-2,39
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,76* (-2,25 à -1,28)	-1,99* (-2,48 à -1,50)
N	225	225	216
PAS (mmHg)²			
Valeur initiale (moyenne)	128,8	128,7	129,3
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-1,4	-4,1	-3,5
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-2,7 (-4,6 à -0,8)	-2,1 (-4,0 à -0,2)
En association à la pioglitazone +/- metformine			
	Placebo	Jardiance	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69 à -0,27)	-0,61* (-0,82 à -0,40)
N	155	151	160
Patients (%) ayant atteint une valeur d'HbA1c < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64 à -1,27)	-1,81* (-2,49 à -1,13)

N	165	165	168
PAS (mmHg)³			
Valeur initiale (moyenne)	125,7	126,5	126
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,7	-3,1	-4,0
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,9 (-6,23 à -1,50)	-4,7 (-7,08 à -2,37)

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

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

³ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

* Valeur p < 0,0001

En association avec la metformine chez des patients naïfs de traitement

Une étude à plan factoriel d'une durée de 24 semaines a été menée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine chez des patients naïfs de traitement. Le traitement avec l'empagliflozine associée à la metformine (respectivement, 5 mg et 500 mg, 5 mg et 1 000 mg, 12,5 mg et 500 mg, 12,5 mg et 1 000 mg, administrés deux fois par jour) a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (tableau 4) et des réductions plus importantes de la glycémie à jeun (comparativement à ces médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparativement à la metformine).

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à 24 semaines comparant l'empagliflozine en association avec la metformine à ces médicaments pris individuellement^a

	Empagliflozine 10 mg ^b			Empagliflozine 25 mg ^b			Metformine ^c	
	+ met 1 000 mg ^c	+ met 2 000 mg ^c	Pas de met	+ met 1 000 mg ^c	+ met 2 000 mg ^c	Pas de met	1 000 mg	2 000 mg
N	161	167	169	165	169	163	167	162
HbA1c (%)								
Valeur initiale (moyenne)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-1,98	-2,07	-1,35	-1,93	-2,08	-1,36	-1,18	-1,75
Comparaison avec l'empa (IC à 95 %) ¹	-0,63* (-0,86 à -0,40)	-0,72* (-0,96 à -0,49)		-0,57* (-0,81 à -0,34)	-0,72* (-0,95 à -0,48)			
Comparaison avec la met (IC à 95 %) ¹	-0,79* (-1,03 à -0,56)	-0,33* (-0,56 à -0,09)		-0,75* (-0,98 à -0,51)	-0,33* (-0,56 à -0,10)			

met = metformine ; empa = empagliflozine

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

a Les analyses ont été réalisées sur la population FAS en utilisant une approche de cas observés (CO).

b Administrée en deux doses quotidiennes égales, lorsqu'administrée avec la metformine

c Administrée en deux doses quotidiennes égales

* p ≤ 0,0062 pour l'HbA1c

Empagliflozine chez les patients insuffisamment contrôlés avec la metformine et la linagliptine

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg, un traitement avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg a entraîné des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (tableau 5). De plus, ce traitement a réduit de façon cliniquement significative la glycémie à jeun et la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité d'une étude sur 24 semaines contrôlée contre placebo chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg

En association à la metformine et à la linagliptine 5 mg			
	Placebo ⁵	Empagliflozine ⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valeur initiale (moyenne)	7,96	7,97	7,97
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,14	-0,65	-0,56
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-0,79* (-1,02 à -0,55)	-0,70* (-0,93 à -0,46)
N	100	100	107
Patients (%) ayant atteint une HbA1c < 7 % avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Poids corporel (kg)³			
Valeur initiale (moyenne)	82,3	88,4	84,4
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,3	-3,1	-2,5
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-2,8* (-3,5 à -2,1)	-2,2* (-2,9 à -1,5)
N	106	109	110
PA systolique (mmHg)⁴			
Valeur initiale (moyenne)	130,1	130,4	131,0
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-1,7	-3,0	-4,3
Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)		-1,3 (-4,2 à 1,7)	-2,6 (-5,5 à 0,4)

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Non évalué en termes de signification statistique ; ne faisait pas partie de la procédure de test séquentiel pour les critères d'évaluation secondaires.

³ Le modèle MMRM sur la population FAS (CO) incluait la valeur initiale de l'HbA1c, la valeur initiale du DFGe (MDRD), la région géographique, la visite, le traitement et l'interaction traitement-visite. La valeur initiale a été incluse pour ce qui concernait le poids.

⁴ Le modèle MMRM incluait la PAS initiale et l'HbA1c initiale comme covariables linéaires, ainsi que la valeur initiale du DFGe, la région géographique, le traitement, la visite et l'interaction traitement-visite comme effets fixes.

⁵ Les patients randomisés dans le groupe placebo recevaient le placebo plus la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond.

⁶ Les patients randomisés dans le groupe empagliflozine 10 mg ou 25 mg recevaient de l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg plus de la linagliptine 5 mg et de la metformine en traitement de fond.

* p < 0,0001

Dans un sous-groupe prédéfini de patients ayant une HbA1c initiale supérieure ou égale à 8,5 %, la réduction de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale a été -1,3 % avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg à 24 semaines (p < 0,0001) comparativement au placebo.

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

Dans une étude comparant l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine 25 mg par rapport au glimépiride (jusqu'à 4 mg par jour) chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine seule, le traitement quotidien par empagliflozine a entraîné une réduction supérieure de l'HbA1c (tableau 6), et une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun, comparativement au glimépiride. L'administration quotidienne d'empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique, et une proportion de patients ayant présenté des événements hypoglycémiques statistiquement et significativement inférieure par rapport au glimépiride (2,5 % pour l'empagliflozine, 24,2 % pour le glimépiride, p < 0,0001).

Tableau 6 : Résultats d'efficacité à 104 semaines dans une étude contrôlée versus comparateur actif, comparant l'empagliflozine au glimépiride, en association à la metformine^a

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

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

b Jusqu'à 4 mg de glimépiride

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

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

** Valeur p < 0,0001

Association à l'insuline

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

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

À la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo (tableau 7).

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

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline administrée plusieurs fois par jour, avec ou sans metformine, à 18 et 52 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Semaine 19-40 : adaptation posologique de la dose d'insuline pour atteindre l'objectif de traitement, à savoir des glycémies cibles prédéfinies (préprandiale < 100 mg/dL [5,5 mmol/L], postprandiale < 140 mg/dL [7,8 mmol/L])

* Valeur p < 0,0001

** Valeur p = 0,0003

*** Valeur p = 0,0005

Valeur p = 0,0040

Empagliflozine en association à l'insuline basale

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

À la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c (tableau 8).
 À la semaine 78, l'empagliflozine a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA1c et une épargne insulinaire par rapport au placebo. De plus, l'empagliflozine a entraîné une réduction de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline basale, avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant, à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

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

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

* Valeur p < 0,0001

** Valeur p < 0,025

Patients insuffisants rénaux, données contrôlées versus placebo sur 52 semaines

L'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine en association à un traitement antidiabétique ont été évaluées chez des patients insuffisants rénaux au cours d'une étude en double insu contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c (tableau 9) et une amélioration cliniquement significative de la glycémie à jeun par rapport au placebo à la semaine 24. L'amélioration de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle s'est maintenue jusqu'à 52 semaines.

Tableau 9 : Résultats de l'empagliflozine chez les patients insuffisants rénaux atteints de diabète de type 2, à 24 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

	Placebo	Empagliflozine 10 mg	Empagliflozine 25 mg	Placebo	Empagliflozine 25 mg
	60 ≤ DFGe < 90 mL/min/1,73 m ²			30 ≤ DFGe < 60 mL/min/1,73 m ²	
N	95	98	97	187	187
HbA1c (%)					
Valeur initiale (moyenne)	8,09	8,02	7,96	8,04	8,03
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,06	-0,46	-0,63	0,05	-0,37
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-0,52* (-0,72 à -0,32)	-0,68* (-0,88 à -0,49)		-0,42* (-0,56 à -0,28)
N	89	94	91	178	175
Patients (%) ayant atteint une valeur d'HbA1c < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	6,7	17,0	24,2	7,9	12,0
N	95	98	97	187	187
Poids corporel (kg)²					
Valeur initiale (moyenne)	86,00	92,05	88,06	82,49	83,22
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,33	-1,76	-2,33	-0,08	-0,98
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-1,43 (-2,09 à -0,77)	-2,00 (-2,66 à -1,34)		-0,91 (-1,41 à -0,41)
N	95	98	97	187	187
PAS (mmHg)²					
Valeur initiale (moyenne)	134,69	137,37	133,68	136,38	136,64
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,65	-2,92	-4,47	0,40	-3,88
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,57 (-6,86 à -0,29)	-5,12 (-8,41 à -1,82)		-4,28 (-6,88 à -1,68)

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

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

* p < 0,0001

Résultats cardiovasculaires

L'étude en double insu, contrôlée contre placebo, EMPA-REG OUTCOME a comparé des doses combinées d'empagliflozine 10 mg et 25 mg au placebo administrés en association au traitement de référence chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. Un total de 7 020 patients a été traité (empagliflozine 10 mg : 2 345, empagliflozine 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) ; ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Leur âge moyen était de 63 ans, la valeur moyenne de l'HbA1c était de 8,1 % ; 71,5 % des patients étaient des hommes. À l'inclusion, 74 % des patients étaient traités avec de la metformine, 48 % recevaient de l'insuline et 43 % un sulfamide hypoglycémiant. Le DFGe était compris entre 60 et 90 mL/min/1,73 m² chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 mL/min/1,73 m² chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 mL/min/1,73 m² chez 7,7 % des patients.

À la semaine 12, on a observé une amélioration moyenne ajustée (É-T) de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 0,11 % (0,02) dans le groupe placebo, et respectivement de 0,65 % (0,02) et 0,71 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg. Après les 12 premières semaines, le contrôle glycémique a été optimisé indépendamment du traitement expérimental. Par conséquent l'effet était atténué à la semaine 94, avec une amélioration moyenne ajustée (É-T) de l'HbA1c de 0,08 % (0,02) dans le groupe placebo, et de 0,50 % (0,02) et 0,55 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg.

L'empagliflozine était supérieure au placebo en ce qui concerne la prévention du critère d'évaluation principal composite associant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal. L'effet thérapeutique a été entraîné par une baisse significative des décès de cause cardiovasculaire sans modification significative des infarctus et accidents vasculaires cérébraux non fatals. La

réduction des décès cardiovasculaires a été comparable pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg (figure 1) et confirmée par une amélioration de la survie globale (tableau 10). L'effet de l'empagliflozine sur le critère d'évaluation principal composite associant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal et l'accident vasculaire cérébral non fatal était largement indépendant du contrôle glycémique et de la fonction rénale (DFGe), et généralement homogène dans les différentes catégories de DFGe jusqu'à un DFGe de 30 mL/min/1,73 m² dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

L'efficacité sur la prévention de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie de manière définitive chez les patients qui prennent de l'empagliflozine en association à des inhibiteurs de la DPP-4 ou chez les patients noirs en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

Tableau 10 : Effet du traitement sur le critère d'évaluation principal composite, ses composants et la mortalité^a

	Placebo	Empagliflozine ^b
N	2 333	4 687
Délai de survenue du premier événement (décès de cause CV, IM non fatal ou AVC non fatal), N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95,02 %)*		0,86 (0,74 à 0,99)
Valeur de p pour la supériorité		0,0382
Décès de cause CV, N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,62 (0,49 à 0,77)
Valeur de p		< 0,0001
IM non fatal, N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,87 (0,70 à 1,09)
Valeur de p		0,2189
AVC non fatal, N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		1,24 (0,92 à 1,67)
Valeur de p		0,1638
Mortalité toutes causes, N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,68 (0,57 à 0,82)
Valeur de p		< 0,0001
Mortalité non CV, N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60 à 1,16)

CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde

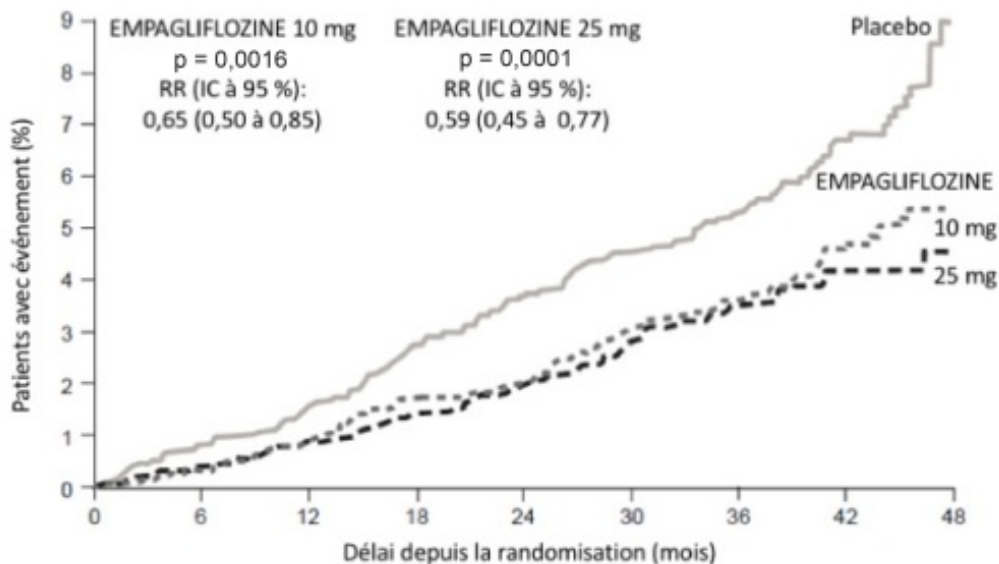
^a Ensemble traité, c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

^b Regroupement des doses d'empagliflozine 10 mg et 25 mg.

* Depuis que les données ont été incluses dans une analyse intérimaire, un intervalle de confiance bilatéral à 95,02 % appliqué qui correspond à une valeur de *p* inférieure à 0,0498 pour la significativité.

Figure 1 - Délai de survenue des décès cardiovasculaires dans l'étude EMPA-REG OUTCOME

Doses individuelles d'empagliflozine contre placebo



Nombre de patients à risque									
EMPAGLIFLOZINE 10 mg	2 345	2 327	2 305	2 274	2 055	1 542	1 303	847	201
EMPAGLIFLOZINE 25 mg	2 342	2 324	2 303	2 282	2 073	1 537	1 314	875	213
Placebo	2 333	2 303	2 280	2 243	2 012	1 503	1 281	825	177

Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a réduit le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation par rapport au placebo (empagliflozine : 2,7 % ; placebo : 4,1 % ; HR : 0,65, IC à 95 % : 0,50 à 0,85).

Néphropathie

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, en ce qui concerne le délai de survenue du premier événement de type néphropathie, le HR était de 0,61 (IC à 95 % : 0,53 à 0,70) pour l'empagliflozine (12,7 %) par rapport au placebo (18,8 %).

En outre, l'empagliflozine a été associée à une survenue plus importante (HR : 1,82, IC à 95 % : 1,40 à 2,37) de normo- ou microalbuminurie durable (49,7 %) chez les patients qui présentaient au départ une macro-albuminurie par rapport au placebo (28,8 %).

Glycémie à jeun

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

Glycémie postprandiale à 2 heures

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

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

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

Poids corporel

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

Pression artérielle

L'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 et une hypertension artérielle, traités par divers médicaments antidiabétiques et jusqu'à 2 médicaments antihypertenseurs. Le traitement par empagliflozine une fois par jour a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne sur 24 heures, déterminée par un suivi ambulatoire de la pression artérielle (tableau 11). Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la PAS et de la PAD en position assise.

Tableau 11 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine à 12 semaines dans une étude contrôlée versus placebo chez des patients avec un diabète de type 2 et une pression artérielle non contrôlée^a

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

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antidiabétique

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

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

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

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

* Valeur p < 0,0001

** Valeur p < 0,001

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

Insuffisance cardiaque

Empagliflozine en traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite

Une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo (EMPEROR-Reduced) a inclus 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (New York Heart Association [NYHA] II-IV) avec une fraction d'éjection réduite (FEVG ≤ 40 %), afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine 10 mg une fois par jour en association au traitement de référence de l'insuffisance cardiaque. Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue du premier événement confirmé de décès cardiovasculaire (CV) ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC). La survenue d'une HIC confirmée (première survenue et récédive) et la pente de la variation du DFGc (créatininémie selon la formule CKD EPI) depuis le début de l'étude ont été incluses dans les tests de confirmation. À l'inclusion, les traitements de l'insuffisance cardiaque comprenaient des IEC/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine/inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (88,3 %), des bêtabloquants (94,7 %), des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (71,3 %) et des diurétiques (95,0 %).

Un total de 1 863 patients a été randomisé pour recevoir l'empagliflozine 10 mg (placebo : 1 867) et suivi pendant une durée médiane de 15,7 mois. La population de l'étude était composée à 76,1 % d'hommes et à 23,9 % de femmes, avec une moyenne d'âge de 66,8 ans (intervalle : 25 à 94 ans), et 26,8 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Parmi la population de l'étude, 70,5 % des patients étaient blancs, 18,0 % étaient asiatiques et 6,9 % étaient noirs/afro-américains. À la randomisation, 75,1 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 24,4 % de classe NYHA III et 0,5 % de classe NYHA IV. La FEVG moyenne était de 27,5 %. À l'inclusion, le DFGc moyen était de 62,0 mL/min/1,73 m² et le rapport albuminurie/créatininurie (ACR) médian était de 22 mg/g. Le DFGc était ≥ 60 mL/min/1,73 m² chez environ la moitié des patients (51,7 %), compris entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m² chez 24,1 % des patients, compris entre 30 et < 45 mL/min/1,73 m² chez 18,6 % des patients et compris entre 20 et < 30 mL/min/1,73 m² chez 5,3 % des patients.

L'empagliflozine était supérieure en termes de réduction du risque du critère d'évaluation principal composite de décès cardiovasculaire ou

d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comparé au placebo. En outre, l'empagliflozine a significativement réduit le risque d'HIC (première survenue et récidive), et a significativement réduit la vitesse du déclin du DFGe (tableau 12, figure 2).

Tableau 12 : Effet thérapeutique pour le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et les deux principaux critères d'évaluation secondaires inclus dans les tests de confirmation prédéfinis

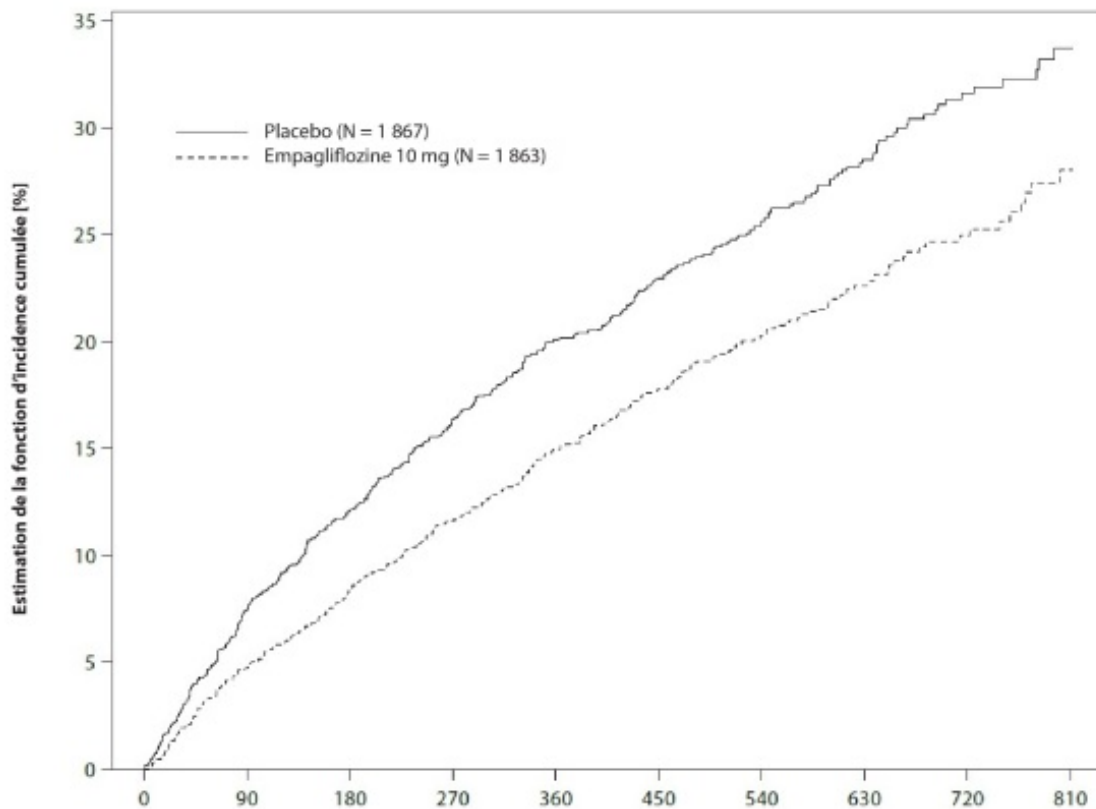
	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	1 867	1 863
Délai de survenue du premier événement de décès CV ou d'HIC, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)*		0,75 (0,65 à 0,86)
Valeur de p pour la supériorité		< 0,0001
Décès CV, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,92 (0,75 à 1,12)
HIC (première survenue), N (%)	342 (18,3)	246 (13,2)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,69 (0,59 à 0,81)
HIC (première survenue et récidive), N d'événements	553	388
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)*		0,70 (0,58 à 0,85)
Valeur de p		0,0003
Pente du DFGe (créatininémie CKD EPI)**, vitesse du déclin (mL/min/1,73 m²/an)	-2,28	-0,55
Différence thérapeutique vs placebo (IC à 95 %)		1,73 (1,10 à 2,37)
Valeur de p		< 0,0001

CKD EPI = formule élaborée par la collaboration Chronic Kidney Disease Epidemiology, CV = cardiovasculaire, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé, HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque

* Les événements de décès CV et d'HIC étaient confirmés par un comité indépendant de confirmation des événements cliniques et analysés sur la base de l'ensemble randomisé.

** La pente du DFGe était analysée sur la base de l'ensemble traité. Le point d'intersection est de -0,95 mL/min/1,73 m² pour le placebo et de -3,02 mL/min/1,73 m² pour l'empagliflozine. Le point d'intersection représente l'effet aigu sur le DFGe alors que la pente représente l'effet à long terme.

Figure 2 - Délai de survenue du premier événement confirmé de décès CV ou d'HIC



Patients à risque	Jour d'étude									
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810
Placebo	1 867	1 715	1 612	1 345	1 108	854	611	410	224	109
Empagliflozine 10 mg	1 863	1 763	1 677	1 424	1 172	909	645	423	231	101

Les résultats du critère d'évaluation principal composite étaient globalement cohérents avec un hazard ratio (HR) inférieur à 1 dans les sous-groupes prédéfinis, y compris chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque, avec ou sans diabète de type 2 et avec ou sans insuffisance rénale (jusqu'à un DFGe de 20 mL/min/1,73 m²).

Empagliflozine en traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée

Une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo (EMPEROR-Preserved) a inclus 5 988 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (NYHA II-IV) avec une fraction d'éjection préservée (FEVG > 40 %), afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine 10 mg une fois par jour en association au traitement de référence. Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue du premier événement confirmé de décès cardiovasculaire (CV) ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (HIC). La survenue d'une HIC confirmée (première survenue et récurrence) et la variation de la pente du DFGe (créatininémie selon la formule CKD EPI) depuis le début de l'étude ont été incluses dans les tests de confirmation. À l'inclusion, les traitements comprenaient des IEC/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine/inhibiteur du récepteur de l'angiotensine-néprilysine (80,7 %), des bêtabloquants (86,3 %), des antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (37,5 %) et des diurétiques (86,2 %).

Un total de 2 997 patients a été randomisé pour recevoir l'empagliflozine 10 mg (placebo : 2 991) et suivi pendant une durée médiane de 26,2 mois. La population de l'étude était composée à 55,3 % d'hommes et à 44,7 % de femmes, avec une moyenne d'âge de 71,9 ans (intervalle : 22 à 100 ans), et 43,0 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Parmi la population de l'étude, 75,9 % des patients étaient blancs, 13,8 % étaient asiatiques et 4,3 % étaient noirs/afro-américains. À la randomisation, 81,5 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 18,1 % de classe NYHA III et 0,3 % de classe NYHA IV. Dans l'étude EMPEROR-Preserved, la FEVG était inférieure à 50 % chez 33,1 % des patients, comprise entre 50 et moins de 60 % chez 34,4 % des patients, et supérieure ou égale à 60 % chez 32,5 % des patients. À l'inclusion, le DFGe moyen était de 60,6 mL/min/1,73 m² et le rapport albuminurie/créatininurie (ACR) médian était de 21 mg/g. Le DFGe était ≥ 60 mL/min/1,73 m² chez environ la moitié des patients (50,1 %), compris entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m² chez 26,1 % des patients, compris entre 30 et < 45 mL/min/1,73 m² chez 18,6 % des patients et compris entre 20 et < 30 mL/min/1,73 m² chez 4,9 % des patients.

L'empagliflozine était supérieure en termes de réduction du risque du critère d'évaluation principal composite de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comparé au placebo. En outre, l'empagliflozine a significativement réduit le risque d'HIC (première survenue et récurrence), et a significativement réduit la vitesse du déclin du DFGe (tableau 13, figure 3).

Tableau 13 : Effet thérapeutique pour le critère d'évaluation principal composite, ses composantes et les deux principaux critères d'évaluation secondaires inclus dans les tests de confirmation prédéfinis

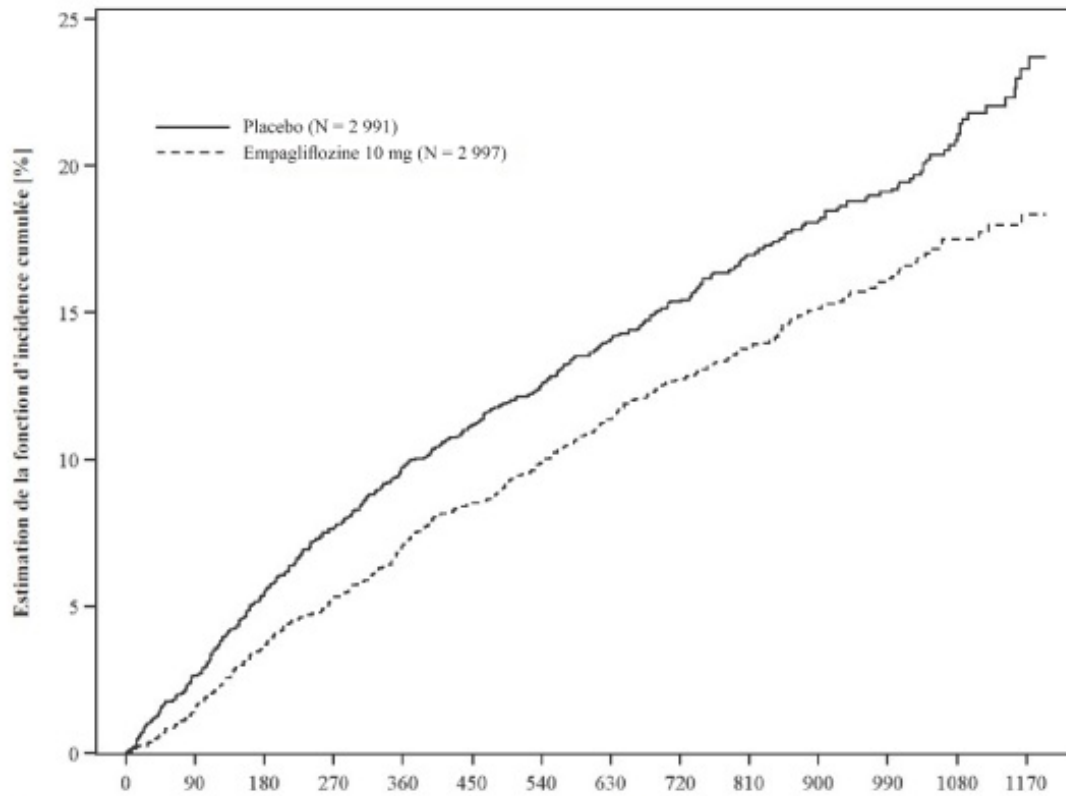
	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	2 991	2 997
Délai de survenue du premier événement de décès CV ou d'HIC, N (%)	511 (17,1)	415 (13,8)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)*		0,79 (0,69 à 0,90)
Valeur de p pour la supériorité		0,0003
Décès CV, N (%)	244 (8,2)	219 (7,3)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,91 (0,76 à 1,09)
HIC (première survenue), N (%)	352 (11,8)	259 (8,6)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,71 (0,60 à 0,83)
HIC (première survenue et récurrence), N d'événements	541	407
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)*		0,73 (0,61 à 0,88)
Valeur de p		0,0009
Pente du DFGe (créatininémie CKD EPI)**, vitesse du déclin (ml/min/1,73 m²/an)	-2,62	-1,25
Différence thérapeutique vs placebo (IC à 95 %)		1,36 (1,06 à 1,66)
Valeur de p		< 0,0001

CKD EPI = formule élaborée par la collaboration Chronic Kidney Disease Epidemiology, CV = cardiovasculaire, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé, HIC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque

* Les événements de décès CV et d'HIC étaient confirmés par un comité indépendant de confirmation des événements cliniques et analysés sur la base de l'ensemble randomisé.

** La pente du DFGe était analysée sur la base de l'ensemble de la population traitée. Le point d'intersection est de -0,18 mL/min/1,73 m² pour le placebo et de -3,02 mL/min/1,73 m² pour l'empagliflozine. Le point d'intersection représente l'effet aigu sur le DFGe alors que la pente représente l'effet à long terme.

Figure 3 - Délai de survenue du premier événement confirmé de décès CV ou d'HIC



Patients à risque	Jour d'étude													
	Placebo	2 991	2 888	2 786	2 706	2 627	2 424	2 066	1 821	1 534	1 278	961	681	400
Empagliflozine 10 mg	2 997	2 928	2 843	2 780	2 708	2 491	2 134	1 858	1 578	1 332	1 005	709	402	192

Les résultats du critère d'évaluation principal composite étaient cohérents dans chacun des sous-groupes présélectionnés, classés par exemple par FEVG, statut diabétique et fonction rénale (jusqu'à un DFGe de 20 mL/min/1,73 m²).

Maladie rénale chronique

Une étude randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo (EMPA-KIDNEY) a inclus 6 609 patients présentant une maladie rénale chronique (DFGe \geq 20 et < 45 mL/min/1,73 m², ou DFGe \geq 45 et < 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albuminurie/créatininurie [ACR] \geq 200 mg/g) afin d'évaluer les effets cardio-rénaux de l'empagliflozine 10 mg une fois par jour en complément d'un traitement de référence. Le critère d'évaluation principal était le délai de survenue de la première progression de la maladie rénale (déclin durable du DFGe \geq 40 % depuis la randomisation, DFGe durablement < 10 mL/min/1,73 m², insuffisance rénale terminale ou décès rénal) ou du décès CV. La survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès CV, la survenue d'une hospitalisation toutes causes confondues (première survenue et récurrence) et la mortalité toutes causes confondues ont été incluses dans les tests de confirmation. À l'inclusion, les traitements comprenaient des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (85,2 %, IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine) utilisés de façon appropriée.

Au total, 3 304 patients ont été randomisés pour recevoir l'empagliflozine 10 mg (placebo : 3 305) et suivis pendant une durée médiane de 24,3 mois. La population de l'étude était composée à 66,8 % d'hommes et à 33,2 % de femmes, avec une moyenne d'âge de 63,3 ans (intervalle : 18 à 94 ans), et 23,0 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Parmi la population de l'étude, 58,4 % des patients étaient blancs, 36,2 % étaient asiatiques et 4,0 % étaient noirs/afro-américains.

À l'inclusion, le DFGe moyen était de 37,3 mL/min/1,73 m² : 21,2 % des patients avaient un DFGe \geq 45 mL/min/1,73 m², 44,3 % avaient un DFGe compris entre 30 et < 45 mL/min/1,73 m², et 34,5 % avaient un DFGe < 30 mL/min/1,73 m² ; le DFGe était < 20 mL/min/1,73 m² chez 254 patients. L'ACR médian était de 329 mg/g : 20,1 % des patients avaient un ACR < 30 mg/g, 28,2 % avaient un ACR compris entre 30 et \leq 300 mg/g et 51,7 % avaient un ACR > 300 mg/g ; 41,1 % des patients avaient un ACR < 200 mg/g. Les principales causes de maladie rénale chronique étaient une néphropathie diabétique/maladie rénale diabétique (31 %), une maladie glomérulaire (25 %), une maladie hypertensive/rénovasculaire (22 %) et une origine autre/inconnue (22 %).

L'empagliflozine était supérieure en termes de réduction du risque du critère d'évaluation principal composite de progression de la maladie rénale ou de décès CV, comparé au placebo (voir tableau 14). En outre, l'empagliflozine a significativement réduit le risque d'hospitalisation toutes causes confondues (première survenue et récurrence).

Tableau 14 : Effet thérapeutique pour le critère d'évaluation principal composite (et ses composantes) et le principal critère d'évaluation secondaire inclus dans les tests de confirmation prédéfinis

	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	3 305	3 304
Délai de survenue de la première progression de la maladie rénale (déclin durable \geq 40 % du DFGe depuis la randomisation, DFGe durablement $<$ 10 mL/min/1,73 m², IRT* ou décès rénal) ou décès CV, N (%)	558 (16,9)	432 (13,1)
Hazard ratio vs placebo (IC à 99,83 %)		0,72 (0,59 à 0,89)
Valeur de p pour la supériorité		$<$ 0,0001
Déclin durable \geq 40 % du DFGe depuis la randomisation, N (%)	474 (14,3)	359 (10,9)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,70 (0,61 à 0,81)
Valeur de p		$<$ 0,0001
IRT* ou DFGe durablement $<$ 10 mL/min/1,73 m², N (%)	221 (6,7)	157 (4,8)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,69 (0,56 à 0,84)
Valeur de p		0,0003
Décès rénal, N (%)**	4 (0,1)	4 (0,1)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		
Valeur de p		
Décès CV, N (%)	69 (2,1)	59 (1,8)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,84 (0,60 à 1,19)
Valeur de p		0,3366
IRT ou décès CV, N (%)#	217 (6,6)	163 (4,9)
Hazard ratio vs placebo (IC à 95 %)		0,73 (0,59 à 0,89)
Valeur de p		0,0023
Hospitalisation toutes causes confondues (première survenue et récurrence), N d'événements	1 895	1 611
Hazard ratio vs placebo (IC à 99,03 %)		0,86 (0,75 à 0,98)
Valeur de p		0,0025

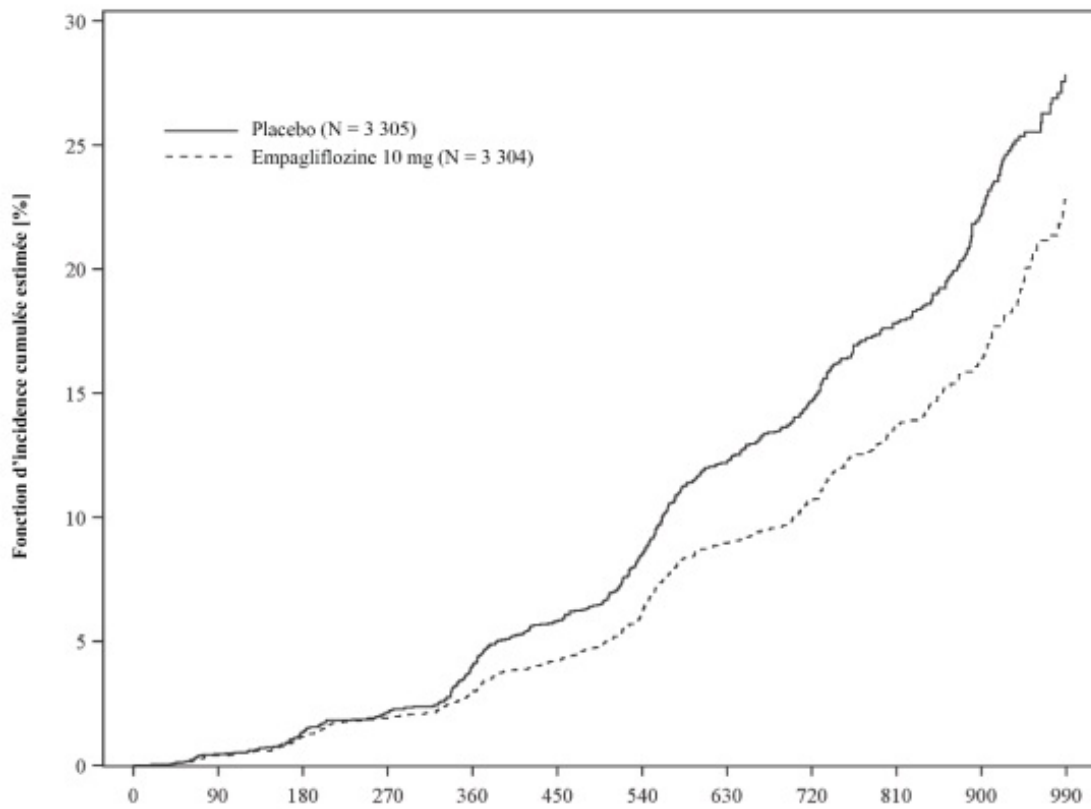
CV = cardiovasculaire, DFGe = débit de filtration glomérulaire estimé

* L'IRT se définit comme l'instauration d'une dialyse chronique ou la réalisation d'une transplantation rénale.

** Le nombre de décès rénaux était insuffisant pour pouvoir calculer un hazard ratio fiable.

Constituait l'un des deux critères d'arrêt dans l'analyse préliminaire préprogrammée.

Figure 4 - Délai de survenue du premier événement de progression de la maladie rénale ou de décès CV confirmé, fonction d'incidence cumulée estimée

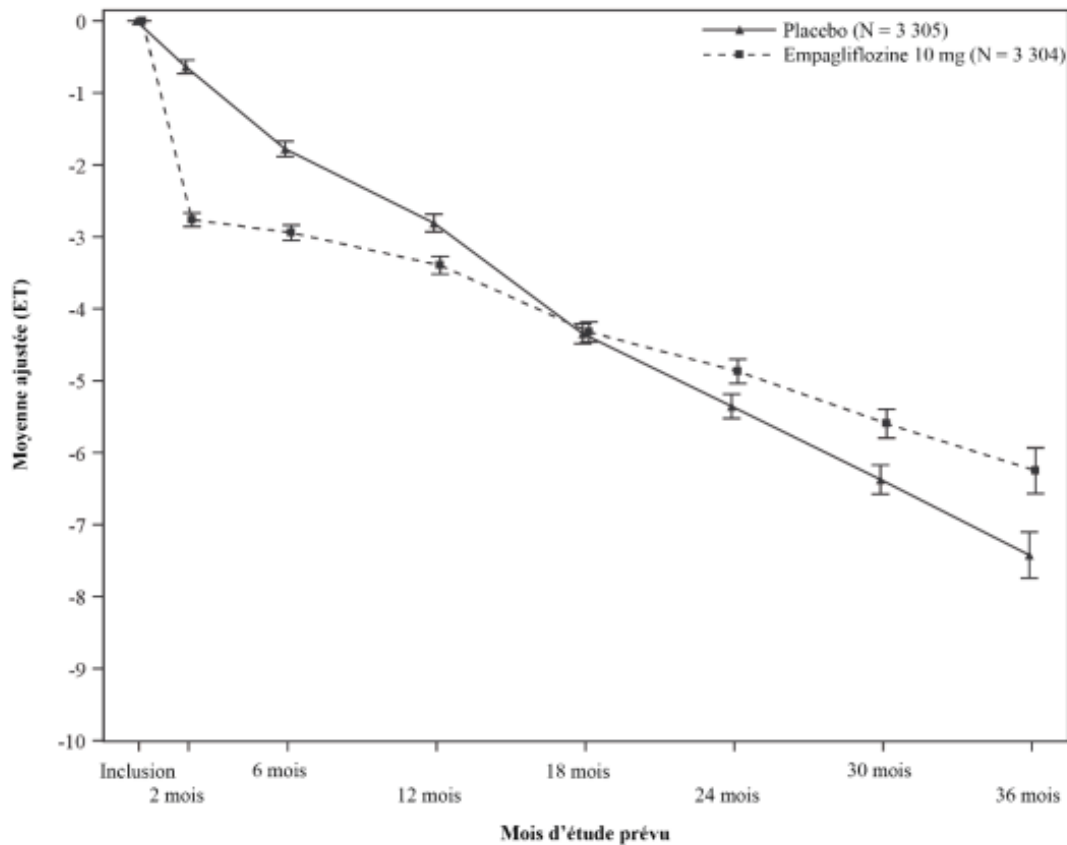


Patients à risque	Jour d'étude												
	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	
Placebo	3 305	3 290	3 256	3 220	3 146	2 885	2 361	1 804	1 562	1 203	681	283	
Empagliflozine 10 mg	3 304	3 289	3 256	3 220	3 176	2 926	2 398	1 851	1 610	1 255	726	295	

Les résultats du critère d'évaluation principal composite étaient globalement cohérents dans chacun des sous-groupes présélectionnés, classés par exemple par DFGe, cause sous-jacente de la maladie rénale, statut diabétique ou traitement de fond par inhibiteur du système rénine-angiotensine. Les bénéfices du traitement étaient davantage manifestes chez les patients présentant une albuminurie élevée.

Au cours du traitement, le déclin du DFGe au fil du temps a été plus lent dans le groupe empagliflozine comparé au groupe placebo (voir figure 5). Par rapport au placebo, l'empagliflozine a réduit le déclin annuel du DFGe de 1,37 mL/min/1,73 m²/an (IC à 95 % : 1,16 à 1,59), d'après l'analyse prédéfinie de toutes les mesures de DFGe réalisées entre la visite du mois 2 et la visite de suivi finale. Les patients traités par empagliflozine ont initialement présenté une diminution du DFGe, avec un retour vers la valeur initiale après l'arrêt du traitement (comme cela avait été démontré dans plusieurs études sur l'empagliflozine), soutenant le fait que les variations hémodynamiques jouent un rôle dans les effets aigus de l'empagliflozine sur le DFGe.

Figure 5 - Variation du DFGe au fil du temps*



* Résultats du modèle MMRM au fil du temps pour le DFGe (CKD EPI) (mL/min/1,73 m²) – ensemble randomisé

Population pédiatrique

Diabète de type 2

L'efficacité et la sécurité cliniques de l'empagliflozine (10 mg avec possibilité d'une augmentation de la dose à 25 mg) et de la linagliptine (5 mg) une fois par jour ont été étudiées chez des enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant un diabète de type 2, dans le cadre d'une étude contrôlée contre placebo (DINAMO) sur 26 semaines, avec une période d'extension de sécurité de 52 semaines maximum. Les traitements de fond, en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique, comprenaient la metformine (51 %), l'association de metformine et d'insuline (40,1 %), l'insuline (3,2 %) ou aucun traitement (5,7 %).

La variation moyenne ajustée de l'HbA1c à la semaine 26, à savoir -0,84 % entre l'empagliflozine (N = 52) et le placebo (N = 53), était cliniquement et statistiquement significative (IC à 95 % : -1,50 à -0,19 ; p = 0,0116). Par ailleurs, par rapport au placebo, le traitement par empagliflozine a entraîné une variation moyenne ajustée de la glycémie à jeun cliniquement significative de -35,2 mg/dL (IC à 95 % : -58,6 à -11,7) (-1,95 mmol/L [-3,25 à -0,65]).

Insuffisance cardiaque et maladie rénale chronique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Jardiance dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans les indications d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe < 30 - < 90 mL/min/1,73 m²) et les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et une IRT par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et sévère, par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse du DFGe, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament.

Insuffisance hépatique

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

Indice de masse corporelle

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Une étude pédiatrique de phase I a évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'empagliflozine (5 mg, 10 mg et 25 mg) chez les enfants et les adolescents âgés de ≥ 10 à < 18 ans et présentant un diabète de type 2. Les réponses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques observées étaient cohérentes avec les résultats observés chez les sujets adultes.

Une étude pédiatrique de phase III a évalué la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (variation de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale) de l'empagliflozine 10 mg (avec possibilité d'une augmentation de la dose à 25 mg) chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans et présentant un diabète de type 2. La relation exposition-réponse observée était globalement comparable chez les adultes et chez les enfants et adolescents. Après administration orale d'empagliflozine, l'exposition était comparable aux valeurs observées chez les patients adultes. Les valeurs moyennes géométriques observées pour les concentrations résiduelles et les concentrations à 1,5 heure post-administration à l'état d'équilibre étaient de 26,6 nmol/L et 308 nmol/L pour l'empagliflozine 10 mg une fois par jour, et de 67,0 nmol/L et 525 nmol/L pour l'empagliflozine 25 mg une fois par jour.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

L'empagliflozine n'est pas génotoxique.

Dans une étude de carcinogénéicité de 2 ans, l'empagliflozine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs chez des rats femelles jusqu'à la dose maximale de 700 mg/kg/jour, qui correspond à environ 72 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine sur la base de l'ASC. Chez les rats mâles, des lésions prolifératives vasculaires bénignes (hémangiomes) du ganglion lymphatique mésentérique, liées au traitement, ont été observées à la dose maximale, mais pas à la dose de 300 mg/kg/jour, qui correspond à environ 26 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Des tumeurs à cellules interstitielles ont été observées dans les testicules avec une incidence plus élevée chez les rats à la dose de 300 mg/kg/jour et plus, mais pas à la dose de 100 mg/kg/jour, qui correspond à environ 18 fois l'exposition clinique maximale à l'empagliflozine. Ces deux tumeurs sont fréquentes chez les rats et ne sont vraisemblablement pas pertinentes pour l'homme.

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette prédécoupée unitaire en PVC/aluminium.

Présentations de 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 et 100 × 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Jardiance 10 mg comprimés pelliculés

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

Jardiance 25 mg comprimés pelliculés

EU/1/14/930/001
EU/1/14/930/002
EU/1/14/930/003
EU/1/14/930/004
EU/1/14/930/005
EU/1/14/930/006
EU/1/14/930/007
EU/1/14/930/008
EU/1/14/930/009

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

Date de première autorisation : 22 mai 2014

Date du dernier renouvellement : 14 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24/03/2026

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