1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Synjardy® 5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Synjardy® 5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
Synjardy® 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Synjardy® 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Synjardy 5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 5 mg d'empagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 12,5 mg d'empagliflozine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blanc jaunâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face, et la mention gravée « 850 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 19,2 mm, largeur du comprimé : 9,4 mm).

Synjardy 5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés jaune brunâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S5 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face, et la mention gravée « 1 000 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 21,1 mm, largeur du comprimé : 9,7 mm).

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés blanc rosâtre, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face, et la mention gravée « 850 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 19,2 mm, largeur du comprimé : 9,4 mm).

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés violet brunâtre foncé, ovales, biconvexes portant la mention gravée « S12 » et le logo de Boehringer Ingelheim sur une face, et la mention gravée « 1 000 » sur l'autre face (longueur du comprimé : 21,1 mm, largeur du comprimé : 9,7 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète, chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments antidiabétiques
- chez les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFGe ≥ 90 mL/min/1,73 m^2)

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. La posologie doit être adaptée au patient en fonction de son traitement actuel, de son efficacité et de sa tolérance avec une dose quotidienne recommandée de 10 mg ou 25 mg d'empagliflozine, sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de metformine.

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine (seule ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques)

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, la dose initiale recommandée de Synjardy doit apporter 5 mg d'empagliflozine deux fois par jour (dose quotidienne de 10 mg) et une dose de metformine comparable à celle déjà prise par le patient. Chez les patients qui tolèrent une dose quotidienne totale de 10 mg d'empagliflozine et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose quotidienne totale peut être augmentée à 25 mg d'empagliflozine.
Lorsque Synjardy est associé à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant et/ou de l'insuline peut être nécessaire pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Chez les patients traités par de l'empagliflozine et de la metformine sous forme de comprimés séparés (substitution)

Les patients qui passent de comprimés séparés d'empagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg ou 25 mg) et de metformine, à Synjardy, doivent recevoir la même dose quotidienne d'empagliflozine et de metformine que celle déjà prise ou la dose thérapeutique appropriée la plus proche de metformine (pour les dosages disponibles, voir rubrique 2).

Dose oubliée

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 dose double le même jour. Dans ce cas, le comprimé oublié ne doit pas être pris.

Populations particulières

Insuffisants rénaux
L'efficacité glycémique de l'empagliflozine dépend de la fonction rénale. En cas d'utilisation pour la réduction du risque cardiovasculaire en association avec un traitement de référence, une dose journalière de 10 mg d'empagliflozine devra être utilisée chez les patients présentant un DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2 (voir tableau 1). Sachant que l'efficacité de l'empagliflozine sur la réduction glycémique est diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, voire probablement absente en cas d'insuffisance rénale sévère, l'ajout d'autres agents anti-hyperglycémiants doit être envisagé pour l'optimisation du contrôle glycémique.
Les recommandations pour l'ajustement des doses en fonction du DFGe ou de la ClCr sont détaillées dans le tableau 1.

Le DFGe doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
Si aucun dosage adéquat de Synjardy n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association à dose fixe.

Pour les recommandations posologiques dans la population pédiatrique, voir la sous-rubrique relative aux patients pédiatriques ci-dessous.

Tableau 1 : Posologie chez les patients adultes avec altération de la fonction rénale[a]

DFGe [mL/min/1,73 m^2] ou ClCr [mL/min]	**Metformine**	**Empagliflozine**
≥ 60	La dose journalière maximale est de 3 000 mg. Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Commencer par 10 mg. Chez les patients qui tolèrent 10 mg et nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 25 mg.
45 à < 60	La dose journalière maximale est de 2 000 mg. La dose initiale ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	Commencer par 10 mg.[b] Continuer avec 10 mg chez les patients déjà traités par empagliflozine.
30 à < 45	La dose journalière maximale est de 1 000 mg. La dose initiale ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	Commencer par 10 mg.[b] Continuer avec 10 mg chez les patients déjà traités par empagliflozine.[b]
< 30	La metformine est contre-indiquée.	L'empagliflozine n'est pas recommandée.

[a] Voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2.
[b] Patients présentant un diabète de type 2 et une pathologie cardiovasculaire avérée.

Insuffisants hépatiques
Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients âgés
En raison de son mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraîne une baisse d'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie. La metformine étant éliminée par voie rénale et les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, Synjardy doit être administré avec prudence chez ces patients. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique
La posologie doit être adaptée au patient en fonction de son traitement actuel, de son efficacité et de sa tolérance.
Si l'empagliflozine est ajoutée chez des patients recevant déjà de la metformine, la dose de metformine doit rester la même. La dose initiale d'empagliflozine recommandée est de 5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 10 mg). Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à la dose de 5 mg deux fois par jour et qui nécessitent un meilleur contrôle glycémique, la dose peut être augmentée à 12,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 25 mg).
Si Synjardy est utilisé en relais de l'empagliflozine et de la metformine sous forme de comprimés distincts, le patient doit recevoir la même dose quotidienne d'empagliflozine et de metformine ou recevoir la dose thérapeutique appropriée de metformine la plus proche.
La dose quotidienne maximale recommandée de Synjardy est de 25 mg d'empagliflozine et 2 000 mg de metformine (voir les informations générales ci-dessus dans la rubrique 4.2).
Aucune donnée n'est disponible chez les enfants présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² et chez les enfants âgés de moins de 10 ans.

Mode d'administration

Synjardy doit être administré deux fois par jour au moment des repas pour diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau. Tous les patients doivent poursuivre leur régime alimentaire avec une répartition adéquate de l'apport glucidique au cours de la journée. Les patients en surpoids doivent poursuivre leur régime hypocalorique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) (voir rubrique 4.4).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que : déshydratation, infection sévère, choc (voir rubriques 4.4 et 4.8).
- Maladie pouvant provoquer une hypoxie tissulaire (en particulier une maladie aiguë ou une aggravation d'une maladie chronique), telle que : insuffisance cardiaque décompensée, insuffisance respiratoire, infarctus du myocarde récent, choc (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance hépatique, intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme (voir rubriques 4.2 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Informations générales

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'un diabète de type 1 (voir « Acidocétose diabétique » à la rubrique 4.4).

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardiorespiratoire ou d'un état septique. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée ou vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou leurs aidants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin (< 7,35), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été décrits chez des patients 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 ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées d'empagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en présence de symptômes non spécifiques tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif excessive, difficultés à respirer, confusion, fatigue 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 ACD est suspectée ou diagnostiquée chez un patient, le traitement par empagliflozine doit être immédiatement interrompu.

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

Des cas d'acidocétose diabétique prolongée et de glycosurie prolongée ont été observés avec l'empagliflozine. Après l'arrêt de l'empagliflozine, l'acidocétose diabétique peut persister au-delà de la durée attendue au regard de la demi-vie plasmatique (voir rubrique 5.2). L'acidocétose diabétique 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'ACD incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des 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'ACD sous inhibiteur du SGLT2 n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

Synjardy 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'ACD 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.

Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Insuffisance rénale

En raison de son mécanisme d'action, une diminution de la fonction rénale entraînera une baisse d'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie. L'association empagliflozine/metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFGe < 30 mL/min/1,73 m^2 et doit être temporairement interrompue en cas de maladie altérant la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Surveillance de la fonction rénale
Une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

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

Fonction cardiaque

Les patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque sont plus à risque de présenter une hypoxie et une insuffisance rénale. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique stable, Synjardy peut être utilisé moyennant un contrôle régulier des fonctions cardiaque et rénale. Pour les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque aiguë et instable, Synjardy est contre-indiqué en raison de la metformine (voir rubrique 4.3).

Interventions chirurgicales

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Risque d'hypovolémie

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

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

Depuis la mise sur le marché, 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 du traitement doit être envisagée chez les

patients souffrant d'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 Synjardy 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

Il existe des données concernant l'utilisation de l'empagliflozine pour le traitement du diabète chez des patients présentant une maladie rénale chronique (DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m^2) associée ou non à une albuminurie. Les patients présentant une albuminurie pourraient tirer un plus grand bénéfice du traitement par empagliflozine.

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients sous Synjardy 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.

Vitamine B12

La metformine peut réduire les taux de vitamine B12. Le risque d'un faible taux de vitamine B12 augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou la présence de facteurs de risque pouvant causer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (telle qu'une anémie ou une neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance régulière du taux de vitamine B12 peut s'avérer nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par la metformine doit être poursuivi tant qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié doit être prescrit pour traiter la carence en vitamine B12 conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Population pédiatrique

Dans l'essai DINAMO (voir rubrique 5.1), le profil de sécurité global chez les enfants et les adolescents était comparable au profil de sécurité connu observé chez les patients adultes, et aucune différence pertinente n'a été mise en évidence entre le placebo et l'empagliflozine concernant les évaluations de la croissance ou de maturation sexuelle au terme de 26 semaines de traitement.
Aucun effet de la metformine sur la croissance et la puberté n'a été identifié au cours des études cliniques contrôlées d'une durée d'un an, mais aucune donnée à long terme n'est disponible sur ces points particuliers. Par conséquent, un suivi attentif de l'effet de la metformine sur ces paramètres est recommandé chez les enfants traités par metformine, en particulier avant la puberté.

Enfants âgés entre 10 et 12 ans
Seuls 15 patients âgés de 10 à 12 ans ont été inclus dans les études cliniques contrôlées sur la metformine menées auprès d'enfants et d'adolescents.
L'essai DINAMO a inclus 157 patients, dont 91 % recevaient un traitement de fond par metformine ; 25 d'entre eux étaient âgés de 10 à 12 ans.
Bien que l'efficacité et la sécurité de la metformine chez ces enfants se soient révélées comparables à celles observées chez les enfants plus âgés et les adolescents, une prudence particulière est recommandée en cas de prescription à des enfants âgés de 10 à 12 ans.

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

Il n'a pas été observé de modifications significatives de la pharmacocinétique de l'empagliflozine ou de la metformine après l'administration concomitante de doses multiples chez des sujets sains.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour Synjardy. Les informations suivantes reflètent les données disponibles pour chacune des substances actives.

Empagliflozine

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 hypoglycémiants, 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 Synjardy 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 leur 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 de l'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.

Metformine

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool
Une intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Transporteurs de cations organiques (OCT)
La metformine est un substrat des transporteurs OCT1 et OCT2. L'administration concomitante de metformine avec :

- des inhibiteurs de l'OCT1 (comme le vérapamil) peuvent réduire l'efficacité de la metformine.

- des inducteurs de l'OCT1 (comme la rifampicine) peuvent augmenter l'absorption gastro-intestinale et l'efficacité de la metformine.
- des inhibiteurs de l'OCT2 (comme la cimétidine, le dolutégravir, la ranolazine, le triméthoprime, le vandétanib, l'isavuconazole) peuvent diminuer l'élimination rénale de la metformine et ainsi induire une augmentation de la concentration plasmatique de la metformine.
- des inhibiteurs des OCT1 et OCT2 (comme le crizotinib, l'olaparib) peuvent modifier l'efficacité et l'élimination rénale de la metformine.

La prudence est donc recommandée, en particulier chez les patients insuffisants rénaux, lorsque ces médicaments sont administrés concomitamment à la metformine car la concentration plasmatique de la metformine peut augmenter. Si nécessaire, et puisque les inhibiteurs/inducteurs des OCT peuvent entraîner une modification de l'efficacité de la metformine, un ajustement de la dose de metformine peut être envisagé (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Produits de contraste iodés
La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante intrinsèque. Il convient d'en informer les patients et de contrôler plus fréquemment la glycémie, notamment en début de traitement par ce type de médicaments. Si nécessaire, la posologie de l'antihyperglycémiant doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Insuline et sécrétagogues de l'insuline
L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, 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 la metformine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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 ce médicament ou 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. Des données limitées suggèrent que l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'est pas associée à un risque augmenté de malformations congénitales. Les études effectuées chez l'animal avec une association d'empagliflozine et de metformine ou avec la metformine seule ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, uniquement à des doses plus élevées de metformine (voir rubrique 5.3).

Si une patiente envisage une grossesse ou est enceinte, il est recommandé de ne pas traiter le diabète par ce médicament, mais d'utiliser l'insuline pour maintenir la glycémie aussi proche que possible de la normale, afin de réduire le risque de malformations fœtales associées à une glycémie anormale.

Allaitement

La metformine est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée. Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait maternel humain. Les données disponibles chez l'animal ont montré que l'empagliflozine et la metformine étaient excrétées dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur les effets de ce médicament ou de l'empagliflozine seule sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal avec l'empagliflozine et la metformine 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

Synjardy 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 Synjardy est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant et/ou l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été une hypoglycémie associée à un sulfamide hypoglycémiant et/ou à l'insuline et des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été identifié dans les études cliniques portant sur l'empagliflozine associée à la metformine par rapport aux effets indésirables des substances individuelles.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 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 2 : 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
Infections et infestations		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales[1, 2] Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)[1, 2]		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[a]	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)[1]	Soif[2] Diminution du taux de vitamine B12/carence en vitamine B12[3, a]		Acidocétose diabétique[a]	Acidose lactique[3]
Affections du système nerveux		Troubles du goût[3]			
Affections vasculaires			Hypovolémie[1, 2, d]		
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux [3, 4]	Constipation			
Affections hépatobiliaires					Anomalies des tests de la fonction hépatique[3] Hépatite[3]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit (généralisé)[2,3] Rash	Urticaire Angio-œdème		Érythème[3]
Affections du rein et des voies urinaires		Augmentation des mictions[1, 2]	Dysurie[2]		Néphrite tubulo-interstitielle
Investigations		Augmentation des lipides sériques[2, b]	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire[1] Augmentation de l'hématocrite[2, c]		

1 Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires
2 Effets indésirables identifiés avec l'empagliflozine en monothérapie
3 Effets indésirables identifiés avec la metformine en monothérapie
4 Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent en début de traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.
a Voir rubrique 4.4
b Les augmentations moyennes en pourcentage par rapport à l'inclusion observées avec l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo ont été, respectivement, de 5,0 % et de 5,2 % contre 3,7 % pour le cholestérol total, de 4,6 % et de 2,7 % contre -0,5 % pour le cholestérol HDL, de 9,1 % et de 8,7 % contre 7,8 % pour le cholestérol LDL, de 5,4 % et de 10,8 % contre 12,1 % pour les triglycérides.
c Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,6 % et de 4,0 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redevenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement.
d Les données regroupées issues des essais menés avec l'empagliflozine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque (dont la moitié présentait également un diabète de type 2) indiquent une fréquence plus élevée d'hypovolémie (« très fréquent » : 11,4 % pour l'empagliflozine, contre 9,7 % pour le placebo).

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond associé selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en association avec la metformine, en association avec la linagliptine et la metformine, 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 pris séparément, et en complément d'un traitement de référence. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 % et placebo : 8,4 %) ou a été associée à la metformine et à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 31,3 %, empagliflozine 25 mg : 36,2 % et placebo 34,7 %).

Hypoglycémie majeure (événement nécessitant une assistance)
La fréquence globale des patients ayant eu des événements hypoglycémiques majeurs a été faible (< 1 %) et similaire pour l'empagliflozine et le placebo en association avec la metformine, 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, et en complément d'un traitement de référence. Des événements hypoglycémiques majeurs sont survenus chez 0,5 %, 0 % et 0,5 % des patients traités par, respectivement, empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg et placebo en association avec la metformine et l'insuline. Aucun patient n'a présenté d'événement hypoglycémique majeur lors de l'association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et en association avec la linagliptine et la metformine.

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires a été plus élevée chez les patients traités par metformine qui ont reçu de l'empagliflozine 10 mg (8,8 %) par rapport à ceux qui ont reçu l'empagliflozine 25 mg (6,6 %) ou le placebo (7,8 %). 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 des infections des voies urinaires (c'est-à-dire légères, modérées ou sévères) était similaire à celle observée avec le placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine 10 mg que pour le placebo chez les femmes, mais pas pour l'empagliflozine 25 mg. La fréquence des infections des voies urinaires était faible chez les hommes et équilibrée entre les différents groupes de traitement.

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 metformine recevant de l'empagliflozine 10 mg (4,0 %) et de l'empagliflozine 25 mg (3,9 %) comparativement au placebo (1,3 %), et ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine que pour le placebo chez les femmes. La différence de fréquence était moins prononcée chez les patients de sexe masculin. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée ; aucune n'a été d'intensité sévère.

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

Augmentation des mictions

Comme on s'y attendait au vu du mécanisme d'action, une augmentation des mictions (évaluée par une recherche des termes préférentiels incluant la pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par metformine et recevant de l'empagliflozine 10 mg (3,0 %) et de l'empagliflozine 25 mg (2,9 %) comparativement au placebo (1,4 %) en association avec la metformine. L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était comparable entre le placebo et l'empagliflozine (< 1 %).

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 faible chez les patients traités par metformine recevant de l'empagliflozine : 0,6 % pour l'empagliflozine 10 mg, 0,3 % pour l'empagliflozine 25 mg et 0,1 % pour le placebo. L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique qui peut affecter l'état d'hydratation des patients âgés de 75 ans et plus. Chez les patients ≥ 75 ans, des événements d'hypovolémie ont été rapportés chez un seul patient traité par empagliflozine 25 mg en association avec la metformine.

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 en association avec la metformine (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,5 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,4 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,2 %).
Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) chez les patients traités par empagliflozine en association avec la metformine 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 m^2). 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.

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 (données poolées 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
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Empagliflozine

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

Metformine

Aucun cas d'hypoglycémie n'a été observé avec des doses de metformine allant jusqu'à 85 g, même si des cas d'acidose lactique sont survenus dans ces circonstances. Un surdosage important de metformine ou l'existence de facteurs de risque concomitants peut provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Traitement

En cas de surdosage, un traitement approprié doit être mis en place en fonction de l'état clinique du patient. La méthode la plus efficace pour éliminer les lactates et la metformine est l'hémodialyse. 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, associations d'antidiabétiques oraux, Code ATC : A10BD20

Mécanisme d'action

Synjardy associe deux médicaments hypoglycémiants ayant des mécanismes d'action complémentaires permettant d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Empagliflozine

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant (CI_{50} de 1,3 nmol) du 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 ou 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 sous empagliflozine 25 mg, 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 légère qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle. La glycosurie, la natriurèse et la diurèse osmotique observées avec l'empagliflozine peuvent contribuer à l'amélioration des résultats cardiovasculaires.

Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets hypoglycémiants en faisant baisser à la fois la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et donc ne provoque pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par 3 mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse,
- dans les muscles, en augmentant la sensibilité à l'insuline, ce qui améliore la captation et l'utilisation périphériques du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène synthase. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT) connus à ce jour.

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets bénéfiques sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré aux doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées à moyen ou long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides.

Efficacité et sécurité cliniques

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbimortalité 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 10 366 patients présentant un diabète de type 2 qui ont été traités dans 9 études cliniques en double insu, d'une durée minimum de 24 semaines, contrôlées contre placebo ou contre comparateurs actifs ; 2 950 de ces patients ont reçu de l'empagliflozine 10 mg et 3 701 ont reçu de l'empagliflozine 25 mg en plus d'un traitement par la metformine. Parmi eux, 266 et 264 de ces patients ont été traités avec, respectivement, de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg en complément de la metformine plus insuline.

Le traitement par empagliflozine en association avec la metformine avec ou sans autres médicaments antidiabétiques (pioglitazone, sulfamide hypoglycémiant, inhibiteur de la DPP-4 ou insuline) a entraîné des améliorations cliniquement significatives de l'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun (FPG), du poids corporel et de la pression artérielle systolique et diastolique. L'administration d'empagliflozine 25 mg a permis qu'une proportion plus importante de patients atteigne la valeur cible d'HbA_{1c} de moins de 7 %, et que moins de patients aient besoin de traitement de secours glycémique, comparé à l'empagliflozine 10 mg et au placebo. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, des réductions numériquement plus faibles de l'HbA_{1c} ont été observées lors du traitement par empagliflozine. Une valeur initiale d'HbA_{1c} plus élevée était associée à une réduction plus importante de l'HbA_{1c}. 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.

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 et à la metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA_{1c} 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'HbA_{1c}, 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

En association à la metformine[a]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	207	217	213
HbA_{1c} (%)			
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'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 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[a]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	225	225	216
HbA_{1c} (%)			
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'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 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[b]			
	Placebo	**Empagliflozine**	
		10 mg	**25 mg**
N	124	125	127
HbA_{1c} (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10

Variation par rapport à la valeur initiale[1]	-0,11	-0,55	-0,70
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-0,45* (-0,69 à -0,21)	-0,60* (-0,83 à -0,36)
N	118	116	123
Patients (%) ayant atteint une valeur d'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 7 %[2]	8,5	22,4	28,5
N	124	125	127
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	79,45	79,44	80,98
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	0,40	-1,74	-1,59
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-2,14* (-2,93 à -1,35)	-2,00* (-2,78 à -1,21)
N	124	125	127
PAS (mmHg)[2, 3]			
Valeur initiale (moyenne)	125,5	126,3	126,3
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	0,8	-3,5	-3,3
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 95 %)		-4,2** (-6,94 à -1,53)	-4,1** (-6,76 à -1,37)

[a] Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique
[b] Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire avec metformine (FAS, LOCF)
[1] Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale
[2] Non évalué en termes de signification statistique dans le cadre de la procédure d'analyse de confirmation séquentielle
[3] LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur
* Valeur p < 0,0001
** Valeur p < 0,01

Empagliflozine 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'HbA_{1c} (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	
	+ 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
HbA_{1c} (%)								
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
* $p \leq 0,0062$ pour l'HbA_{1c}

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'HbA_{1c} 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
HbA_{1c} (%)[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 HbA_{1c} < 7 % avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 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 d'analyse séquentielle pour les critères d'évaluation secondaires
3 Le modèle MMRM sur la population FAS (CO) incluait la valeur initiale de l'HbA_{1c}, 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'HbA_{1c} 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 HbA_{1c} initiale supérieure ou égale à 8,5 %, la réduction de l'HbA_{1c} 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'HbA_{1c} (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
HbA_{1c} (%)		
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'HbA_{1c} < 7 %, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 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)[3]		
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] Non évalué en termes de signification statistique dans le cadre de la procédure d'analyse séquentielle de confirmation
[3] 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 un traitement concomitant 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 < 5,5 mmol/L (< 100 mg/dL), et des glycémies postprandiales < 7,8 mmol/L (< 140 mg/dL).
À la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA_{1c} par rapport au placebo (tableau 7).
À la semaine 52, le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA_{1c} et une épargne insulinique par rapport au placebo, ainsi qu'une réduction du poids corporel.

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

	Placebo	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	135	128	137
HbA_{1c} (%) à la semaine 18[a]			
Valeur initiale (moyenne)	8,29	8,42	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	-0,58	-0,99	-1,03
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-0,41* (-0,61 à -0,21)	-0,45* (-0,65 à -0,25)
N	86	84	87
HbA_{1c} (%) à la semaine 52[b]			
Valeur initiale (moyenne)	8,26	8,43	8,38
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	-0,86	-1,23	-1,31
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-0,37** (-0,67 à -0,08)	-0,45* (-0,74 à -0,16)
N	84	84	87
Patients (%) ayant atteint une valeur d'HbA_{1c} < 7 % à la semaine 52, avec une valeur initiale d'HbA_{1c} ≥ 7 %[b, 2]	27,4	41,7	48,3
N	86	83	86
Dose d'insuline (UI/jour) à la semaine 52[b, 3]			
Valeur initiale (moyenne)	91,01	91,77	90,22
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	12,84	0,22	-2,25
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-12,61** (-21,43 à -3,80)	-15,09** (-23,79 à -6,40)
N	86	84	87
Poids corporel (kg) à la semaine 52[b]			
Valeur initiale (moyenne)	97,78	98,86	94,93
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	0,42	-2,47	-1,94
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-2,89* (-4,29 à -1,49)	-2,37* (-3,75 à -0,98)

a Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire par metformine (FAS, LOCF)
b Analyse de sous-groupes de patients sous traitement supplémentaire par metformine (« completer per protocole » [PP], LOCF)
1 Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale
2 Non évalué en termes de signification statistique dans le cadre de la procédure d'analyse séquentielle de confirmation
3 Semaines 19-40 : adaptation posologique de la dose d'insuline pour atteindre l'objectif de traitement, à savoir des glycémies cibles prédéfinies (préprandiale < 5,5 mmol/L [< 100 mg/dL], postprandiale < 7,8 mmol/L [< 140 mg/dL])
** Valeur p ≤ 0,0005
** Valeur p < 0,005

Empagliflozine en association à l'insuline basale
L'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine en association à l'insuline basale avec co-administration de metformine 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'HbA_{1c}. Une plus grande proportion de patients traités

par empagliflozine et ayant une HbA_{1c} initiale ≥ 7,0 % ont pu atteindre une valeur cible d'HbA_{1c} < 7 % par rapport au placebo (tableau 8). À la semaine 78, la diminution de l'HbA_{1c} et l'effet d'épargne insulinique de l'empagliflozine étaient maintenus. 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 avec l'insuline basale et la metformine[a], à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

	Placebo	**Empagliflozine 10 mg**	**Empagliflozine 25 mg**
N	96	107	99
HbA_{1c} (%) à la semaine 18			
Valeur initiale (moyenne)	8,02	8,21	8,35
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	-0,09	-0,62	-0,72
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-0,54*(-0,77 à -0,30)	-0,63* (-0,88 à -0,39)
N	89	105	94
HbA_{1c} (%) à la semaine 78			
Valeur initiale (moyenne)	8,03	8,24	8,29
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	-0,08	-0,42	-0,71
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-0,34** (-0,64 à -0,05)	-0,63* (-0,93 à -0,33)
N	89	105	94
Dose d'insuline basale (UI/jour) à la semaine 78			
Valeur initiale (moyenne)	49,61	47,25	49,37
Variation par rapport à la valeur initiale[1]	4,14	-2,07	-0,28
Différence par rapport au placebo[1] (IC à 97,5 %)		-6,21** (-11,81 à -0,61)	-4,42 (-10,18 à 1,34)

[a] Analyse de sous-groupes de la population FAS chez des patients sous traitement de fond supplémentaire par metformine - « completers » selon la dernière observation rapportée (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

Empagliflozine et linagliptine en association avec la metformine

Lors d'une étude en double insu menée chez des patients dont la glycémie était insuffisamment contrôlée, un traitement de 24 semaines avec les deux doses d'empagliflozine plus linagliptine associé à un traitement par metformine a permis des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) de l'HbA_{1c} (variation de -1,08 % par rapport à la valeur initiale pour l'empagliflozine 10 mg plus linagliptine 5 mg, -1,19 % pour l'empagliflozine 25 mg plus linagliptine 5 mg et -0,70 % pour la linagliptine 5 mg). Par rapport à la linagliptine 5 mg seule, les deux doses d'empagliflozine plus linagliptine 5 mg ont permis des réductions statistiquement significatives de la glycémie à jeun et de la pression artérielle. Les deux doses ont permis des réductions statistiquement significatives similaires du poids corporel, exprimées en kg et en pourcentage. Par rapport à la linagliptine 5 mg seule, une plus grande proportion de patients ayant une HbA_{1c} initiale ≥ 7,0 % qui ont été traités par empagliflozine plus linagliptine ont pu atteindre une valeur cible d'HbA_{1c} < 7 %. Les réductions cliniquement significatives de l'HbA_{1c} se sont maintenues pendant 52 semaines.

Empagliflozine administrée deux fois par jour versus une fois par jour en association avec la metformine

L'efficacité et la sécurité de l'empagliflozine administrée deux fois par jour contre une fois par jour (doses quotidiennes de 10 mg et 25 mg) en association avec la metformine chez des patients dont la glycémie est suffisamment contrôlée par la metformine en monothérapie a été évaluée dans une étude de 16 semaines en double insu contrôlée versus placebo. Tous les traitements par empagliflozine ont entraîné des réductions significatives de l'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales (moyenne de 7,8 %) au bout de 16 semaines de traitement par rapport au placebo. Les traitements par empagliflozine administrée deux fois par jour en association avec la metformine ont entraîné des réductions comparables de l'HbA_{1c} versus un traitement comprenant une prise par jour. La différence entre les traitements en termes de réduction de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale à la semaine 16 a été de -0,02 % (IC à 95 % : -0,16 à 0,13) pour l'empagliflozine 5 mg deux fois par jour versus 10 mg une fois par jour, et de -0,11 % (IC à 95 % : -0,26 à 0,03) pour l'empagliflozine 12,5 mg deux fois par jour versus 25 mg une fois par jour.

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'HbA_{1c} 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 m^2 chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 mL/min/1,73 m^2 chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 mL/min/1,73 m^2 chez 7,7 % des patients.

À la semaine 12, on a observé une amélioration moyenne ajustée (É-T) de l'HbA_{1c} 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'HbA_{1c} 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 9). 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 m^2 dans l'étude EMPA-REG OUTCOME.

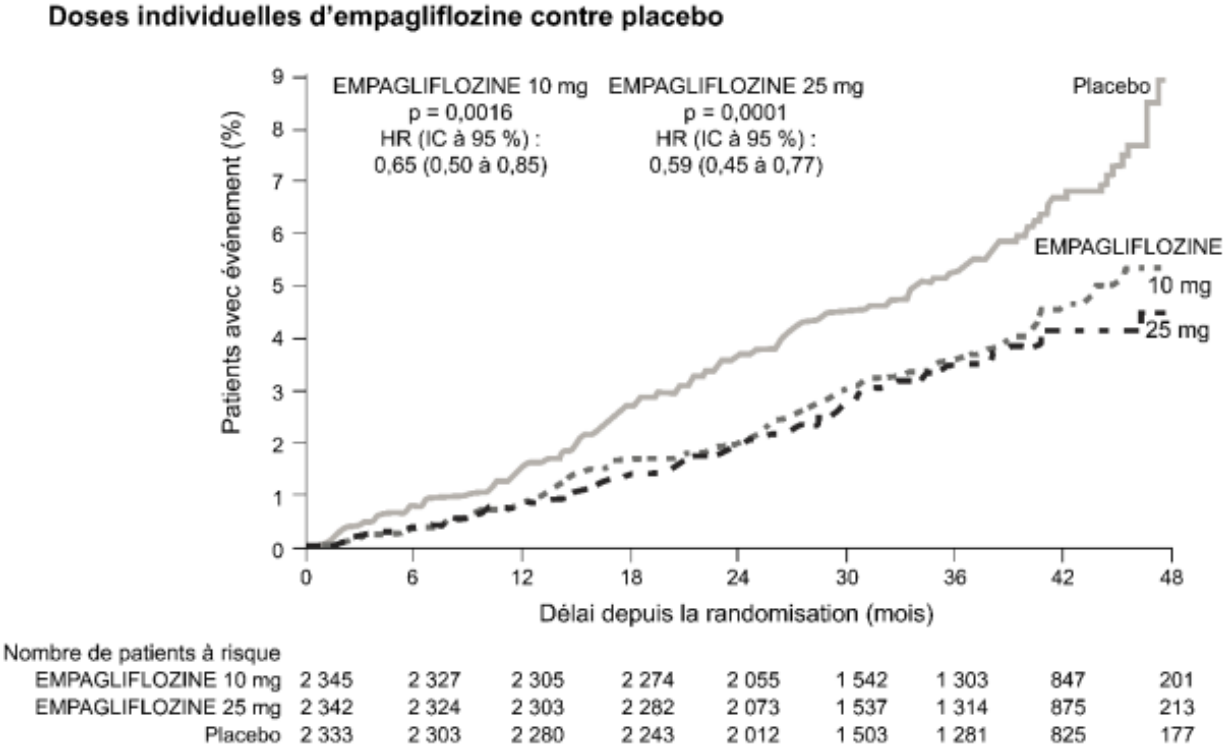
L'efficacité sur la prévention de la mortalité cardiovasculaire n'a pas été établie de manière définitive chez les patients qui prennent de l'empagliflozine en association à des inhibiteurs de la DPP-4 ou chez les patients noirs en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'étude EMPA-REG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

Tableau 9 : 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 intermédiaire, un intervalle de confiance bilatéral à 95,02 % est 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



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, 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 macroalbuminurie par rapport au placebo (28,8 %).

Glycémie postprandiale à 2 heures

Le traitement par empagliflozine en association avec la metformine ou la metformine plus un sulfamide hypoglycémiant a entraîné une amélioration cliniquement significative de la glycémie postprandiale à 2 heures (repas-test) à 24 semaines (en association avec la metformine : placebo : +5,9 mg/dL, empagliflozine 10 mg : -46,0 mg/dL, empagliflozine 25 mg : -44,6 mg/dL ; en association avec la metformine et 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'HbA_{1c} ≥ 9 %

Dans une analyse prédéfinie de sujets avec une HbA_{1c} initiale ≥ 9,0 %, le traitement par empagliflozine 10 mg ou 25 mg en association avec la metformine a permis des réductions statistiquement significatives de l'HbA_{1c} à la semaine 24 (variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de -1,49 % pour l'empagliflozine 25 mg, -1,40 % pour l'empagliflozine 10 mg et -0,44 % pour le placebo).

Poids corporel

Dans une analyse poolée prédéfinie de 4 études contrôlées contre placebo, le traitement par empagliflozine (68 % des patients étaient sous traitement de fond par metformine) a entraîné une réduction du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24 (-2,04 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,26 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,24 kg pour le placebo) qui s'est maintenue jusqu'à la semaine 52 (-1,96 kg pour l'empagliflozine 10 mg, -2,25 kg pour l'empagliflozine 25 mg et -0,16 kg pour le placebo).

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'HbA_{1c} et de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne sur 24 heures, déterminée par un suivi ambulatoire de la pression artérielle (tableau 10). Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la PAS et de la PAD en position assise.

Tableau 10 : 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	Empagliflozine	
		10 mg	25 mg
N	271	276	276
HbA_{1c} (%) à la semaine 12[1]			
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[1] (IC à 95 %)[2]		-0,62* (-0,72 à -0,52)	-0,65* (-0,75 à -0,55)
PAS sur 24 heures à la semaine 12[3]			
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 12[3]			
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'HbA_{1c}, la valeur initiale du DFGe, 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'HbA_{1c}, la valeur initiale du DFGe, 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'HbA_{1c}, la valeur initiale du DFGe, 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 (68 % des patients étaient sous traitement de fond par metformine) 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.

Metformine

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a démontré le bénéfice à long terme d'un contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surpoids traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1 000 patients-années) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1 000 patients-années), p = 0,0023, et par rapport aux groupes combinés traités par sulfamides hypoglycémiants ou insuline en monothérapie (40,1 événements pour 1 000 patients-années), p = 0,0034,
- une réduction significative du risque absolu de toute mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1 000 patients-années, régime alimentaire seul : 12,7 événements pour 1 000 patients-années, p = 0,017,
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1 000 patients-années par rapport au régime alimentaire seul : 20,6 événements pour 1 000 patients-années (p = 0,011) et par rapport aux groupes combinés traités par sulfamides hypoglycémiants ou insuline en monothérapie : 18,9 événements pour 1 000 patients-années (p = 0,021),
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine : 11 événements pour 1 000 patients-années, régime alimentaire seul : 18 événements pour 1 000 patients-années (p = 0,01).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Synjardy dans l'ensemble des sous-groupes de la population pédiatrique atteinte de diabète de type 2, de la naissance à moins de 10 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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) de 26 semaines, prolongée d'une période de suivi de la sécurité s'étendant jusqu'à 52 semaines. Les traitements de fond, en complément d'un régime diététique 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 du taux d'HbA1c à la semaine 26 entre l'empagliflozine (N = 52) et le placebo (N = 53) était de -0,84 %, ce qui est cliniquement et statistiquement significatif (IC à 95 % : -1,50, -0,19 ; p = 0,0116). Par ailleurs, le traitement par l'empagliflozine par rapport au placebo a entraîné une variation moyenne ajustée cliniquement significative de la glycémie à jeun de -1,95 mmol/L (IC à 95 % : -3,25 à -0,65) (-35,2 mg/dL [IC à 95 % : -58,6, -11,7]). La variation était de -0,76 % (IC à 95 % : -1,45 %, -0,08 %) pour l'HbA1c et de -2,12 mmol/L (IC à 95 % : -3,36 à -0,89) (-38,28 mg/dL [IC à 95 % : -60,47, -16,10]) pour la glycémie à jeun dans le sous-groupe ayant reçu la metformine (empagliflozine : N = 48 ; placebo : N = 47).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Synjardy

Les résultats des études de bioéquivalence chez des sujets sains ont démontré que les comprimés de Synjardy contenant l'association fixe empagliflozine/chlorhydrate de metformine 5 mg/850 mg, 5 mg/1 000 mg, 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'empagliflozine et de metformine co-administrées sous forme de comprimés séparés.

L'administration d'empagliflozine/metformine 12,5 mg/1 000 mg en postprandial a entraîné une diminution de 9 % de l'ASC et une diminution de 28 % de la C_{max} pour l'empagliflozine, par rapport aux conditions de jeûne. Pour la metformine, l'ASC a diminué de 12 % et la C_{max} de 26 % par rapport aux conditions de jeûne. L'effet observé des aliments sur l'empagliflozine et la metformine n'est pas jugé cliniquement significatif. Cependant, comme il est recommandé de prendre la metformine avec les repas, il est également proposé de prendre Synjardy avec des aliments.

Les informations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de Synjardy.

Empagliflozine

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.

Les données pharmacocinétiques de l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour et de l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour ont été comparées chez des sujets sains. L'exposition globale (ASC_{ss}) à l'empagliflozine sur une période de 24 heures pour l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour était semblable à celle de l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour. Comme attendu, l'empagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour a entraîné une C_{max} plus faible et des concentrations plasmatiques minimales (C_{min}) d'empagliflozine plus élevées par rapport à l'empagliflozine 10 mg administrée une fois par jour.

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. Des résultats semblables ont été obtenus lorsque les comprimés de Synjardy (empagliflozine/metformine) ont été administrés avec un repas à teneur élevée en lipides et en calories.

Distribution

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

Biotransformation

Aucun métabolite majeur de l'empagliflozine n'a été détecté dans le plasma humain, tel que défini par au moins 10 % du total des composés liés au médicament, et les métabolites les plus abondants étaient trois glucuronides conjugués (les 2-, 3- et 6-O glucuronides). 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 était 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 [^{14}C]-empagliflozine à des volontaires sains, environ 96 % de la radioactivité liée au médicament était éliminée dans les fèces (41 %) ou l'urine (54 %). La majorité de la radioactivité liée au médicament retrouvée dans les fèces était le médicament sous forme inchangée et environ la moitié de la radioactivité liée au médicament excrétée dans l'urine était le médicament sous forme inchangée.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 90 mL/min) 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 de la clairance de la créatinine, 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/m^2 respectivement, par rapport aux sujets avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m^2.

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/m^2 que chez les sujets non asiatiques avec un indice de masse corporelle de 25 kg/m^2.

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.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le t_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de chlorhydrate de metformine est d'environ 50 à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces est de 20 à 30 %. Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et aux posologies recommandées de metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 microgramme/mL. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas dépassé 5 microgrammes/mL, même aux posologies maximales.

Les aliments diminuent et ralentissent légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg de chlorhydrate de metformine, il a été observé une diminution de 40 % de la concentration plasmatique maximale, une diminution de 25 % de l'ASC et une prolongation de 35 minutes du délai pour atteindre la concentration plasmatique maximale. La pertinence clinique de ces diminutions est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les globules rouges. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît environ au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen est compris entre 63 et 276 L.

Biotransformation

La metformine est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après administration d'une dose orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures.

Quand la fonction rénale est altérée, la clairance rénale diminue proportionnellement à celle de la créatinine si bien que la demi-vie d'élimination est prolongée, ce qui entraîne une augmentation de la concentration plasmatique de metformine.

Populations particulières

Population pédiatrique

Étude de dose unique : après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de metformine 500 mg, les patients pédiatriques ont présenté un profil pharmacocinétique similaire à celui observé chez les adultes sains.

Étude de doses multiples : après l'administration de doses multiples de 500 mg deux fois par jour pendant 7 jours à des patients pédiatriques, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition systémique (ASC_{0-t}) étaient inférieures d'environ 33 % et 40 %, respectivement, par rapport aux adultes diabétiques ayant reçu des doses multiples de 500 mg deux fois par jour pendant 14 jours. La dose étant adaptée individuellement en fonction du contrôle glycémique, la pertinence clinique de ces diminutions est limitée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Empagliflozine et metformine

Des études de toxicité générale chez le rat d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées avec l'empagliflozine associée à la metformine et n'ont pas révélé d'organes cibles supplémentaires par rapport à l'empagliflozine ou à la metformine en monothérapie. Certaines réponses, telles que les effets sur la physiologie rénale, l'équilibre électrolytique et l'état acido-basique, ont été augmentées par le traitement combiné. Cependant, seule l'hypochlorémie a été considérée comme nocive, à des expositions d'environ 9 et 3 fois l'exposition clinique (ASC) de la dose maximale recommandée d'empagliflozine et de metformine, respectivement.

Une étude du développement embryofœtal chez des rates gravides n'a pas indiqué d'effet tératogène attribué à l'administration concomitante d'empagliflozine et de metformine à des expositions d'environ 14 fois l'exposition clinique (ASC) à l'empagliflozine pour la dose la plus élevée, et 4 fois l'exposition clinique (ASC) à la metformine pour la dose de 2 000 mg.

Empagliflozine

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 carcinogénicité 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 21e au 90e 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.

Metformine

Les données non cliniques sur la metformine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. À la dose de 500 mg/kg/jour administrée à des rats Wistar Hannover, correspondant à 7 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) pour la metformine, une tératogénicité de la metformine a été observée, principalement sous forme d'une augmentation du nombre des malformations squelettiques.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés et Synjardy 5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Amidon de maïs
Copovidone (valeur K nominale de 28)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

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

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés et Synjardy 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Amidon de maïs
Copovidone (valeur K nominale de 28)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires en PVC/PVDC/aluminium.
Présentations de 10 × 1, 14 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 90 × 1 et 100 × 1 comprimé pelliculé et sous forme de conditionnements multiples contenant 120 (2 boîtes de 60 × 1), 180 (2 boîtes de 90 × 1) et 200 (2 boîtes de 100 × 1) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

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

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

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

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

Synjardy 5 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/001
EU/1/15/1003/002
EU/1/15/1003/003
EU/1/15/1003/004
EU/1/15/1003/005
EU/1/15/1003/037
EU/1/15/1003/006
EU/1/15/1003/007
EU/1/15/1003/008
EU/1/15/1003/009

Synjardy 5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/010
EU/1/15/1003/011
EU/1/15/1003/012
EU/1/15/1003/013
EU/1/15/1003/014
EU/1/15/1003/038
EU/1/15/1003/015
EU/1/15/1003/016
EU/1/15/1003/017
EU/1/15/1003/018

Synjardy 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/019
EU/1/15/1003/020
EU/1/15/1003/021
EU/1/15/1003/022
EU/1/15/1003/023
EU/1/15/1003/039
EU/1/15/1003/024
EU/1/15/1003/025
EU/1/15/1003/026
EU/1/15/1003/027

Synjardy 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

EU/1/15/1003/028
EU/1/15/1003/029
EU/1/15/1003/030
EU/1/15/1003/031
EU/1/15/1003/032
EU/1/15/1003/040
EU/1/15/1003/033
EU/1/15/1003/034
EU/1/15/1003/035
EU/1/15/1003/036

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

Date de première autorisation : 27 mai 2015
Date du dernier renouvellement : 1er avril 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

21/05/2026

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