

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Emperial 25 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine.

Excipients à effet notoire : Lactose.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé biconvexe, de forme ovale, de couleur jaune pâle.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Diabète de type 2

Emperial est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique

- en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète

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.

Insuffisance cardiaque

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Diabète de type 2 :

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

Insuffisance cardiaque :

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

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

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

Populations particulières :

Insuffisants rénaux

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG_e \geq 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clairance estimée de la créatinine) \geq 60 ml/min.

L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFG_e < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFG_e chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFG_e est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

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

posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir les rubriques 4.4 et 4.8). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), y compris des cas pouvant engager le pronostic vital, ont été décrits dans les études cliniques et après la commercialisation du médicament chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT-2, y compris l'empagliflozine. Dans un certain nombre de cas, la symptomatologie était atypique, avec des glycémies seulement modérément augmentées, inférieures à 14 mmol/l (250 mg/dl). On ignore si une acidocétose diabétique est plus probable 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 inhabituelle ou somnolence. L'acidocétose doit être immédiatement recherchée chez les patients en cas de survenue de ces symptômes, indépendamment de la glycémie.

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

Le traitement doit être arrêté chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales majeures ou des maladies aiguës graves. Dans ces deux situations, le traitement par empagliflozine peut être repris après stabilisation de l'état de santé du patient.

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

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose diabétique incluent les patients avec un faible capital de cellules bêta fonctionnelles (par exemple, des patients ayant un diabète de type 2, avec un faible taux de peptide C, ayant 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 SGLT-2 doivent être utilisés avec prudence.

La reprise d'un traitement par un inhibiteur du SGLT-2 chez des patients pour lesquels un antécédent d'acidocétose diabétique est survenu en cours de traitement par inhibiteur du SGLT-2, n'est pas recommandée à moins qu'un autre facteur déclenchant ait pu être clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les patients diabétiques de type 1 n'ont pas été établies et l'empagliflozine ne doit pas être utilisée pour traiter des patients diabétiques de type 1. Les données limitées issues des études suggèrent que l'acidocétose diabétique survient plus souvent quand des patients diabétiques de type 1 sont traités par un inhibiteur du SGLT-2.

Insuffisance rénale

Emperial ne doit pas être instauré chez des patients présentant un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe est chroniquement inférieur à 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr <60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une IRT ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance de la fonction rénale

En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Par conséquent, une évaluation de la fonction rénale est recommandée comme suit :

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

négatif sur la fonction rénale.

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).

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 devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par l'empagliflozine peut représenter un risque, tels que les patients présentant une maladie cardiovasculaire avérée, les patients sous traitement antihypertenseur avec des antécédents d'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 physique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée chez les patients recevant de l'empagliflozine. L'interruption temporaire du traitement par empagliflozine doit être envisagée jusqu'à ce que la perte hydrique soit corrigée.

Patients âgés

L'effet de l'empagliflozine sur l'élimination urinaire du glucose est associé à une diurèse osmotique, qui peut affecter l'état d'hydratation du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus peuvent avoir un risque accru d'hypovolémie. Un plus grand nombre de ces patients traités par empagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une hypovolémie, comparé au placebo (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il faut particulièrement veiller au volume de leurs apports hydriques dans le cas d'une administration concomitante avec des médicaments qui peuvent entraîner une hypovolémie (par exemple, diurétiques, IEC). L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 85 ans et plus est limitée. L'instauration d'un traitement par empagliflozine dans cette population n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

Infections urinaires

Dans un ensemble d'études en double insu, contrôlées contre placebo, d'une durée de 18 à 24 semaines, la fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme événement

indésirable était similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et chez les patients sous placebo, et était plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (voir rubrique 4.8).

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. Une interruption temporaire de l'empagliflozine doit être envisagée chez les patients ayant une infection des voies urinaires avec des complications.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée « gangrène de Fournier ») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2. 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 des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, un érythème ou une 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 Emperial 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.

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II (classification de la New York Heart Association), et il n'y a pas d'expérience issue d'essais cliniques menés avec l'empagliflozine pour la classe NYHA III-IV. Au cours de l'étude EMPA-REG OUTCOME, 10,1 % des patients présentaient à l'inclusion une insuffisance cardiaque. La réduction des décès de causes cardiovasculaires chez ces patients était cohérente avec la population globale de l'étude.

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients sous Emperial auront un test de dépistage du

glucose urinaire positif.

Lactose

Les comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou galactose, ne doivent pas prendre ce médicament

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

Interactions pharmacocinétiques

Diurétiques

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

Insuline et sécrétagogues de l'insuline

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

Interactions pharmacocinétiques

Effets des autres médicaments sur l'empagliflozine

Les données *in vitro* suggèrent que la voie principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, et UGT2B7. L'empagliflozine est un substrat des transporteurs humains OAT3, OATP1B1 et OATP1B3, mais pas OAT1 et 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 Emperial est adéquate.

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

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

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

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

Effets de l'empagliflozine sur les autres médicaments

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 UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ou UGT2B7. Par conséquent, des interactions médicamenteuses, impliquant les principales isoformes du CYP450 et d'UGT, entre l'empagliflozine et des substrats co-administrés de ces enzymes, sont considérées comme peu probables.

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'excrétion de l'empagliflozine dans le lait maternel humain. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré une excrétion d'empagliflozine

dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. Imperial ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude n'a été menée sur les effets de Imperial sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs 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

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

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Diabète de type 2

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

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

Insuffisance cardiaque

L'étude EMPEROR-Reduced a inclus 3 730 patients atteints d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection réduite et traités par empagliflozine 10 mg ou placebo. Environ la moitié des patients présentaient un diabète de type 2. L'effet indésirable le plus fréquent était l'hypovolémie (empagliflozine 10 mg : 10,6 %, placebo : 9,9 %). Les cas d'hypoglycémie majeure (événements ayant nécessité une assistance) ont été observés uniquement chez les patients diabétiques.

Le profil de sécurité général de l’empagliflozine était globalement homogène dans les différentes indications étudiées. Aucun nouvel effet indésirable n’a été identifié dans l’étude EMPEROR-Reduced sur l’insuffisance cardiaque.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables, présentés par classe de système d’organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l’empagliflozine au cours d’études contrôlées versus placebo, sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) 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 système d’organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
<i>Infections et infestations</i>		Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales ^a Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis) ^a		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{b,*}
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (lors de l’association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l’insuline) ^a	Soif		Acidocétose diabétique [*]
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Constipation		
<i>Affections de la peau et du tissu sous- cutané</i>		Prurit (généralisé) Rash	Urticaire Angio-œdème	
<i>Affections vasculaires</i>	Hypovolémie ^a			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Augmentation des mictions ^a	Dysurie	

<i>Investigations</i>		Augmentation des lipides sériques ^a	Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire ^a Augmentation de l'hématocrite ^a	
-----------------------	--	--	--	--

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

^b Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, un cas (< 0,1 %) de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) a été observé chez un patient atteint d'insuffisance cardiaque et de diabète traité par empagliflozine.

* Voir rubrique 4.4

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

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

Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, l'hypoglycémie a été observée à une fréquence similaire en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 4,2%, placebo : 4,6%).

Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)

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

Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, les cas d'hypoglycémie majeure ont été observés uniquement chez des patients diabétiques en cas d'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (empagliflozine 10 mg : 1,2%, placebo : 1,5%).

Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales

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

Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, la fréquence de ces infections était plus importante chez les patients diabétiques (empagliflozine 10 mg : 1,9%, placebo : 0,4%) que chez les patients sans diabète (empagliflozine 10 mg : 1,4 %, placebo : 0,9 %) lorsqu'ils étaient traités par empagliflozine comparé au placebo.

Augmentation des mictions

Une augmentation des mictions (comprenant les termes prédéfinis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5%, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4%).

L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1%).

Dans l'étude EMPEROR-Reduced sur l'insuffisance cardiaque, l'augmentation des mictions a été observée à une fréquence similaire chez les patients traités par empagliflozine et par placebo (empagliflozine 10 mg : 0,7%, placebo : 0,4%).

Infection des voies urinaires

La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes.

L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes.

Hypovolémie

La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes prédéfinis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %).

La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %).

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

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

Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale.

Augmentation des lipides sériques

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

Augmentation de l'hématocrite

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

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 le système national de déclaration: Centre national de pharmacovigilance (CNPV) - Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn.

4.9. Surdosage

Symptômes

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

cliniquement significative. On ne dispose d'aucune expérience pour des doses supérieures à 800 mg chez l'homme.

Traitement

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.5. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant (CI₅₀ de 1,3 nmol) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs du glucose, importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques, et elle est 5000 fois plus sélective pour SGLT2 que pour SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption intestinale du glucose. SGLT2 est fortement exprimé dans les reins, alors que son expression dans les autres tissus est inexistante ou très faible. En tant que transporteur prédominant, il est responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation générale. Chez les patients avec un diabète de type 2 et une hyperglycémie, une plus grande quantité de glucose est filtrée et réabsorbée.

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

Chez les patients avec un diabète de type 2, l'élimination urinaire du glucose a augmenté immédiatement après la première dose d'empagliflozine et a été maintenue au cours des 24h entre deux prises. L'augmentation de la glycosurie, d'environ 78 g/jour en moyenne, a été 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 post-prandiale. Le mécanisme d'action de l'empagliflozine est indépendant de la fonction des cellules bêta et des voies d'action de l'insuline, ce qui contribue au faible risque d'hypoglycémie. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), a été observée. De plus, la glycosurie induit une perte de calories, associée à une perte de tissu graisseux et à une réduction du poids corporel. La glycosurie observée avec l'empagliflozine est accompagnée d'une diurèse qui peut contribuer à une réduction modérée et durable de la pression artérielle.

L'empagliflozine réduit également la réabsorption du sodium et augmente l'apport en sodium au niveau du tubule distal. Ce processus peut influencer plusieurs fonctions physiologiques, notamment l'augmentation du rétrocontrôle tubuloglomérulaire et la réduction de la pression intraglomérulaire, la diminution de la pré et postcharge du cœur et la régulation négative de l'activité sympathique.

Efficacité et sécurité cliniques

Diabète de type 2

L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire font intégralement parties du traitement du diabète de type 2.

L'efficacité sur la glycémie et les résultats cardiovasculaires ont été évalués sur un total de 14 663 patients présentant un diabète de type 2 qui ont été traités dans 12 études cliniques en double insu, contrôlées versus placebo ou versus comparateurs actifs ; 9 295 de ces patients ont reçu l'empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4 165 patients ; empagliflozine 25 mg : 5 130 patients). Cinq études avaient des durées de traitement de 24 semaines ; des extensions de ces études ainsi que d'autres études ont eu des patients exposés à l'empagliflozine pour une durée allant jusqu'à 102 semaines.

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

référence a réduit la mortalité cardiovasculaire chez les patients ayant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée.

Monothérapie

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en monothérapie ont été évaluées au cours d'une étude en double insu, contrôlée versus placebo et comparateur actif, d'une durée de 24 semaines, chez des patients naïfs de traitement antidiabétique. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative ($p < 0,0001$) de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 3) et une diminution cliniquement significative de la glycémie à jeun.

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

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

Tableau 3 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en monothérapie dans une étude de 24 semaines contrôlée versus placebo^a

	Placebo	Empagliflozine Opalia		Sitagliptine
		10 mg	25 mg	100 mg
N	228	224	224	223
HbA1c (%)				
Valeur initiale (moyenne)	7,91	7,87	7,86	7,85
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,08	-0,66	-0,78	-0,66
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,74* (-0,90 ; -0,57)	-0,85* (-1,01 ; -0,69)	-0,73 (-0,88 ; -0,59) ³
N	208	204	202	200
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	12,0	35,3	43,6	37,5
N	228	224	224	223
Poids corporel (kg)				
Valeur initiale (moyenne)	78,23	78,35	77,80	79,31

Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,33	-2,26	-2,48	0,18
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,93* (-2,48 ; -1,38)	-2,15* (-2,70 ; -1,60)	0,52 (-0,04 ; 1,00) ³
N	228	224	224	223
PAS (mmHg)⁴				
Valeur initiale (moyenne)	130,4	133,0	129,9	132,5
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,3	-2,9	-3,7	0,5
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-2,6* (- 5,2 ; -0,0)	-3,4* (- 6,0 ; -0,9)	0,8 (-1,4 ; 3,1) ³

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

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

³ IC à 95 %

⁴ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

*Valeur $p < 0,0001$

Association thérapeutique

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

L'empagliflozine, en association à la metformine, la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, ou la pioglitazone avec ou sans metformine, a entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 4). De plus, elle a entraîné une réduction cliniquement significative de la glycémie à jeun et de la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Dans l'étude d'extension de ces études, menée en double insu et contrôlée versus placebo, des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle ont été maintenues jusqu'à la semaine 76.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité des études de 24 semaines contrôlées versus placebo^a

En association à la metformine			
	Placebo	Emperial	
		10 mg	25 mg
N	207	217	213
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	7,90	7,94	7,86

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EMPERIAL 25MG
Comprimé pelliculé

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 ; -0,42)	-0,64* (-0,79 ; -0,48)
N	184	199	191
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	12,5	37,7	38,7
N	207	217	213
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	79,73	81,59	82,21
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,45	-2,08	-2,46
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,63* (-2,17 ; -1,08)	-2,01* (-2,56 ; -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 ; -2,1)	-4,8* (-6,9 ; -2,7)
En association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant			
	Placebo	Emperial	
		10 mg	25 mg
N	225	225	216
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,15	8,07	8,10
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,17	-0,82	-0,77
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,64* (-0,79 ; -0,49)	-0,59* (-0,74 ; -0,44)
N	216	209	202
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	9,3	26,3	32,2
N	225	225	216
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	76,23	77,08	77,50

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

EMPERIAL 25MG
Comprimé pelliculé

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 ; -1,28)	-1,99* (-2,48 ; -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 ; -0,8)	-2,1 (-4,0 ; -0,2)
En association à la pioglitazone +/- metformine			
	Placebo	Emperial	
		10 mg	25 mg
N	165	165	168
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	8,16	8,07	8,06
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	-0,11	-0,59	-0,72
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-0,48* (-0,69 ; -0,27)	-0,61* (-0,82 ; -0,40)
N	155	151	160
Patients (%) atteignant une valeur d'HbA1c <7 %, avec une valeur initiale d'HbA1c ≥7 %²	7,7	24	30
N	165	165	168
Poids corporel (kg)			
Valeur initiale (moyenne)	78,1	77,97	78,93
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,34	-1,62	-1,47
Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 97,5 %)		-1,95* (-2,64 ; -1,27)	-1,81* (-2,49 ; -1,13)
N	165	165	168
PAS (mmHg)³			
Valeur initiale (moyenne)	125,7	126,5	126
Variation par rapport à la valeur initiale ¹	0,7	-3,1	-4,0

Différence par rapport au placebo ¹ (IC à 95 %)		-3,9 (-6,23 ; -1,50)	-4,7 (-7,08 ; -2,37)
--	--	----------------------	----------------------

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

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

³ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

* Valeur p <0,0001

En association avec la metformine chez des patients naïfs du traitement

Une étude d'une durée de 24 semaines à plan factoriel a été menée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine chez des patients naïfs du traitement.

Le traitement avec l'empagliflozine associée à la metformine (respectivement, 5 mg et 500 mg, 5 mg et 1000 mg, 12,5 mg et 500 mg, 12,5 mg et 1000 mg, administrés deux fois par jour) a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c (Tableau 5) 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 5 : Résultats de l'efficacité à 24 semaines comparant l'empagliflozine en association avec la metformine aux 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
HbA1c (%)								
Valeur initiale (moyenne)	8,68	8,65	8,62	8,84	8,66	8,86	8,69	8,55
Changement 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 empagliflozine (IC à 95 %) ¹	-0,63* (-0,86, -0,40)	-0,72* (-0,96, -0,49)		-0,57* (-0,81, -0,34)	-0,72* (-0,95, -0,48)			
Comparaison avec metformine (IC à 95 %) ¹	-0,79* (-1,03, -0,56)	-0,33* (-0,56, -0,09)		-0,75* (-0,98, -0,51)	-0,33* (-0,56, -0,10)			

Met = metformine; empa = empagliflozine

¹ Moyenne ajustée pour la valeur initiale

^a Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population d'analyse (FAS pour Full Analysis Set)

en utilisant une approche de cas observés

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

^c Administrée en deux doses quotidiennes égales

* $p \leq 0,0062$ pour l'HbA1c

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

Chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et la linagliptine 5 mg, un traitement avec l'empagliflozine 10 mg ou 25 mg a entraîné des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 6). De plus, ce traitement a réduit de façon cliniquement significative la glycémie à jeun, la pression artérielle systolique et diastolique par rapport au placebo.

Tableau 6 : 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

Traitement additionnel à la metformine et à la linagliptine 5 mg			
	Placebo⁵	Empagliflozine⁶	
		10 mg	25 mg
N	106	109	110
HbA1c (%)³			
Valeur initiale (moyenne)	7,96	7,97	7,97
Changement 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, -0,55)	-0,70* (-0,93, -0,46)
N	100	100	107
Patients (%) atteignant une HbA1c < 7 % avec une valeur initiale d'HbA1c ≥ 7 %²	17,0	37,0	32,7
N	106	109	110
Poids corporel (kg)³			
Valeur initiale (moyenne)	82,3	88,4	84,4
Changement 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, -2,1)	-2,2* (-2,9, -1,5)
N	106	109	110
PA systolique (mmHg)⁴			
Valeur initiale (moyenne)	130,1	130,4	131,0
Changement 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, 1,7)	-2,6 (-5,5, 0,4)

¹ Moyenne ajustée pour la valeur initiale

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

³ Le modèle MMRM sur FAS (OC) incluait la valeur initiale de l'HbA1c, la valeur initiale du DFG estimé (MDRD), la région géographique, la visite, le traitement, et le traitement par interaction avec les visites. La valeur initiale a été incluse pour ce qui concernait le poids

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

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

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

* p < 0,0001

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

Empagliflozine en association à la metformine par rapport au glimépiride, données à 24 mois Dans une étude comparant l'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine 25 mg par rapport au glimépiride (jusqu'à 4 mg par jour) chez des patients présentant un contrôle glycémique insuffisant sous metformine seule, le traitement quotidien par empagliflozine a entraîné une réduction supérieure de l'HbA1c (Tableau 7), 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 7 : Résultats d'efficacité à 104 semaines dans une étude contrôlée versus comparateur actif, comparant l'empagliflozine au glimépiride, en association à la metformine^a

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

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

^b Jusqu'à 4 mg de glimépiride

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antihypertenseur

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

** Valeur $p < 0,0001$

Association à l'insuline

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

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

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c par rapport au placebo (Tableau 8).

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

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline administrée plusieurs fois par jour, avec ou sans metformine, à 18 et 52 semaines dans une étude contrôlée versus placebo

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

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

² Semaine 19-40 : adaptation posologique de la dose d'insuline pour atteindre l'objectif de traitement, à savoir des glycémies cibles pré-définies (pré-prandiale <100 mg/dl (5,5 mmol/l), post-prandiale <140 mg/dl (7,8 mmol/l))

* Valeur p <0,0001

** Valeur p = 0,0003

*** Valeur p = 0,0005

Valeur p = 0,0040

Empagliflozine en association à l'insuline basale

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

A la semaine 18, l'empagliflozine a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c (Tableau 9).

A la semaine 78, l'empagliflozine a entraîné une diminution statistiquement significative de l'HbA1c et une épargne insulinique par rapport au placebo. De plus, l'empagliflozine a entraîné une réduction de la glycémie à jeun, du poids corporel et de la pression artérielle.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité de l'empagliflozine en association à l'insuline basale, avec ou sans metformine ou sulfamide hypoglycémiant, à 18 et 78 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

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

^a Full Analysis Set (FAS) - Participants ayant terminé l'étude, utilisant la méthode Last Observation

Carried Forward (LOCF) avant le recours à un traitement de secours glycémique

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

* Valeur p <0,0001

** Valeur p <0,025

Patients insuffisants rénaux, données contrôlées versus placebo sur 52 semaines

L'efficacité et la tolérance de l'empagliflozine en association à un traitement antidiabétique ont été évaluées chez des patients insuffisants rénaux au cours d'une étude en double insu contrôlée versus placebo d'une durée de 52 semaines. Le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction statistiquement significative de l'HbA1c (Tableau 10) et une amélioration cliniquement significative de la glycémie à jeun par rapport au placebo à la semaine 24. L'amélioration de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle a été maintenue jusqu'à 52 semaines.

Tableau 10 : Résultats de l'empagliflozine chez les patients insuffisants rénaux atteints de diabète de type 2, à 24 semaines dans une étude contrôlée versus placebo^a

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

^a Full Analysis Set (FAS) en utilisant la méthode Last Observation Carried Forward (LOCF) avant le

recours à un traitement de secours
glycémique

¹ Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale

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

* p<0,0001

Résultats cardiovasculaires

L'étude en double insu, contrôlée contre placebo, EMPA-REG OUTCOME a comparé des doses combinées d'empagliflozine 10 mg et 25 mg au placebo administrés en association au traitement de référence chez des patients présentant un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. Un total de 7 020 patients a été traité (empagliflozine 10 mg : 2345, empagliflozine 25 mg : 2 342, placebo : 2 333) ; ces patients ont été suivis pendant une durée médiane de 3,1 ans. Leur âge moyen était de 63 ans, la valeur moyenne de l'HbA1c était 8,1 % ; 71,5 % des patients étaient des hommes. À l'inclusion, 74 % des patients étaient traités avec de la metformine, 48 % recevaient de l'insuline et 43 % un sulfamide hypoglycémiant. Le DFGe était compris entre 60 et 90 ml/min/1,73 m² chez environ la moitié des patients (52,2 %), entre 45 et 60 ml/min/1,73 m² chez 17,8 % des patients et entre 30 et 45 ml/min/1,73 m² chez 7,7 % des patients.

A la 12^e semaine on a observé une amélioration moyenne ajustée de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale de 0,11 % (0,02) dans le groupe placebo, et respectivement de 0,65 % (0,02) et 0,71 % (0,02) dans les groupes empagliflozine 10 mg et 25 mg. Après les 12 premières semaines, le contrôle glycémique a été optimisé indépendamment du traitement expérimental. Par conséquent l'effet était atténué à la 94^e semaine avec une amélioration moyenne ajustée de l'HbA1c de 0,08 % (0,02) dans le groupe placebo, 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 composite principal associant les décès de cause cardiovasculaire, les infarctus du myocarde non fatals ou les accidents vasculaires cérébraux non fatals. 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 globale de la survie (Tableau 11).

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 de race noire en raison de la représentation limitée de ces groupes dans l'étude EMPA- REG OUTCOME.

Tableau 11 : Effet du traitement sur le critère d'évaluation composite principal, ses composants et la mortalité^a

	Placebo	Empagliflozine ^b
N	2333	4687
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, 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, 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, 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, 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, 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, 1,16)

CV : cardiovasculaire ; IM : infarctus du myocarde

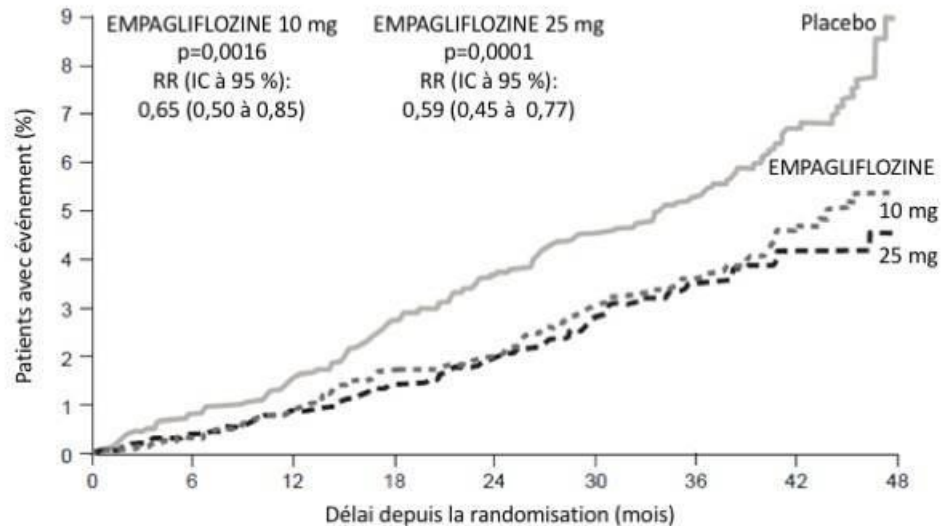
^a Ensemble traité, c'est-à-dire les patients ayant reçu au moins une dose de médicament à l'étude.

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

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

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

Doses individuelles d'empagliflozine contre placebo



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

Insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation

Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozine a réduit le risque d'insuffisance cardiaque nécessitant une hospitalisation par rapport au placebo (empagliflozine 2,7 % ; placebo 4,1 % ; HR 0,65, IC à 95 % 0,50, 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, 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, 2,37) de normo- ou micro-albuminurie durable (49,7 %) chez les patients qui présentaient au départ une macro-albuminurie par rapport au placebo (28,8 %).

Glycémie à jeun

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

Glycémie post-prandiale à 2 heures

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

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

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

Poids corporel

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

Pression artérielle

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

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

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

^a Full analysis set (FAS)

¹ LOCF, valeurs censurées après traitement de secours antidiabétique

² Moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale d'HbA1c, la valeur initiale du 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'HbA1c, 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'HbA1c, 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 pré-définie de 4 études contrôlées versus placebo, le traitement par empagliflozine a entraîné une réduction de la pression artérielle systolique (empagliflozine 10 mg : -3,9 mmHg ; empagliflozine 25 mg : -4,3 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg) et une réduction de la pression artérielle diastolique (empagliflozine 10 mg : -1,8 mmHg ; empagliflozine 25 mg : -2,0 mmHg) par rapport au placebo (-0,5 mmHg) à la semaine 24, qui étaient maintenues jusqu'à la semaine 52.

Insuffisance cardiaque

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

Un total de 1 863 patients a été randomisé pour recevoir l'empagliflozine 10 mg (placebo : 1 867) et suivis pendant une durée médiane de 15,7 mois. La population de l'étude était composée à 76,1 % d'hommes et à 23,9 % de femmes, avec une moyenne d'âge de 66,8 ans (intervalle : 25 à 94 ans), et 26,8 % des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Parmi la population de l'étude, 70,5 % des patients étaient blancs, 18,0 % étaient asiatiques et 6,9 % étaient noirs/afro-américains. À la randomisation, 75,1 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe NYHA II, 24,4 % de classe NYHA III et 0,5 % de classe NYHA IV. La FEVG moyenne était de 27,5 %. À l'inclusion, le DFGe moyen était de $62,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ et le rapport médian albuminurie/créatininurie (ACR) était de 22 mg/g. Le DFGe était $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ chez environ la moitié des patients (51,7 %), compris entre 45 et $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ chez 24,1 % des patients, compris entre 30 et $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ chez 18,6 % des patients et compris entre 20 et $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ chez 5,3 % des patients.

L'empagliflozine était supérieure en termes de réduction du risque du critère d'évaluation composite principal de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comparé au placebo. En outre, l'empagliflozine a significativement réduit le risque d'HIC (première survenue et récurrence), et a significativement réduit la vitesse du déclin du DFGe (Tableau 13, Figures 2 et 3).

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

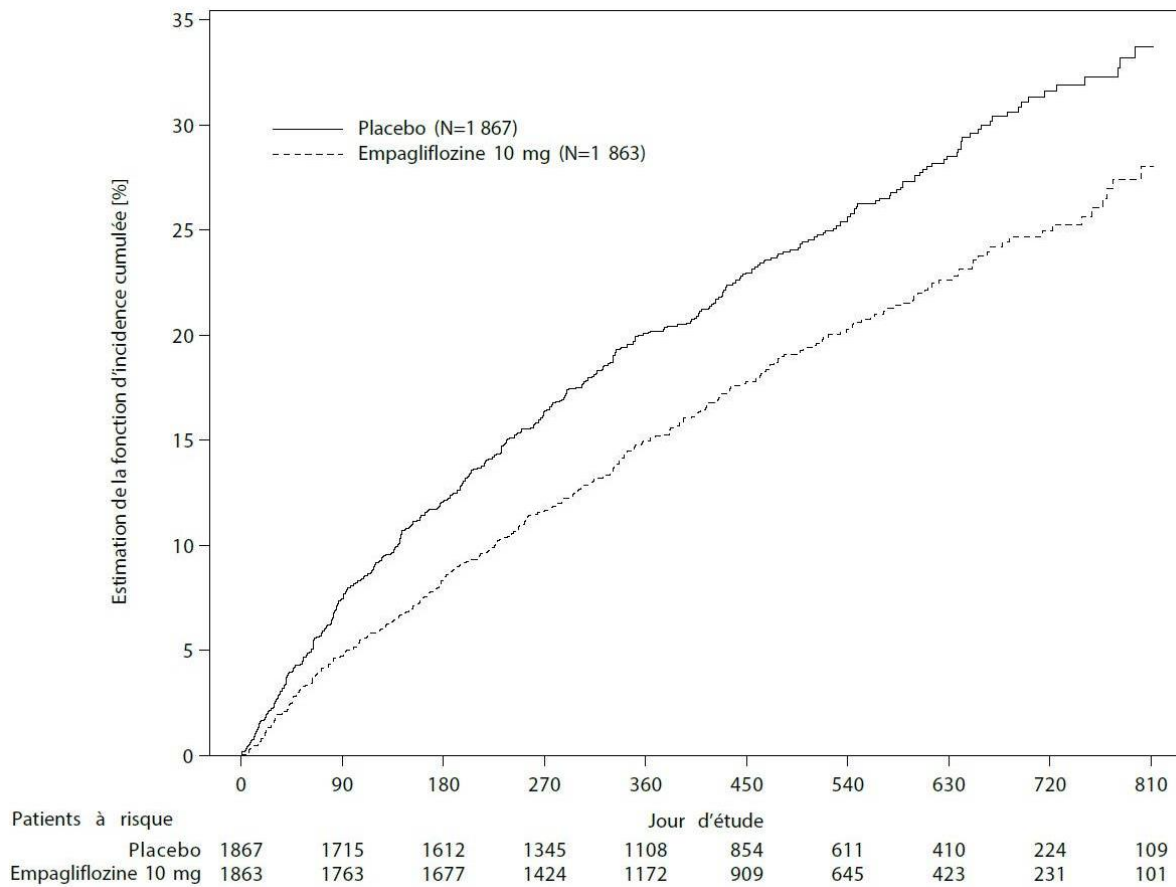
	Placebo	Empagliflozine 10 mg
N	1 867	1 863
Délai de survenue du premier événement de décès CV ou d'HIC, N (%)	462 (24,7)	361 (19,4)
Hazard ratio vs. placebo (IC à 95 %)*		0,75 (0,65 ; 0,86)
Valeur de p pour la supériorité		< 0,0001
Décès CV, N (%)	202 (10,8)	187 (10,0)
Hazard ratio vs. placebo (IC à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

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

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

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

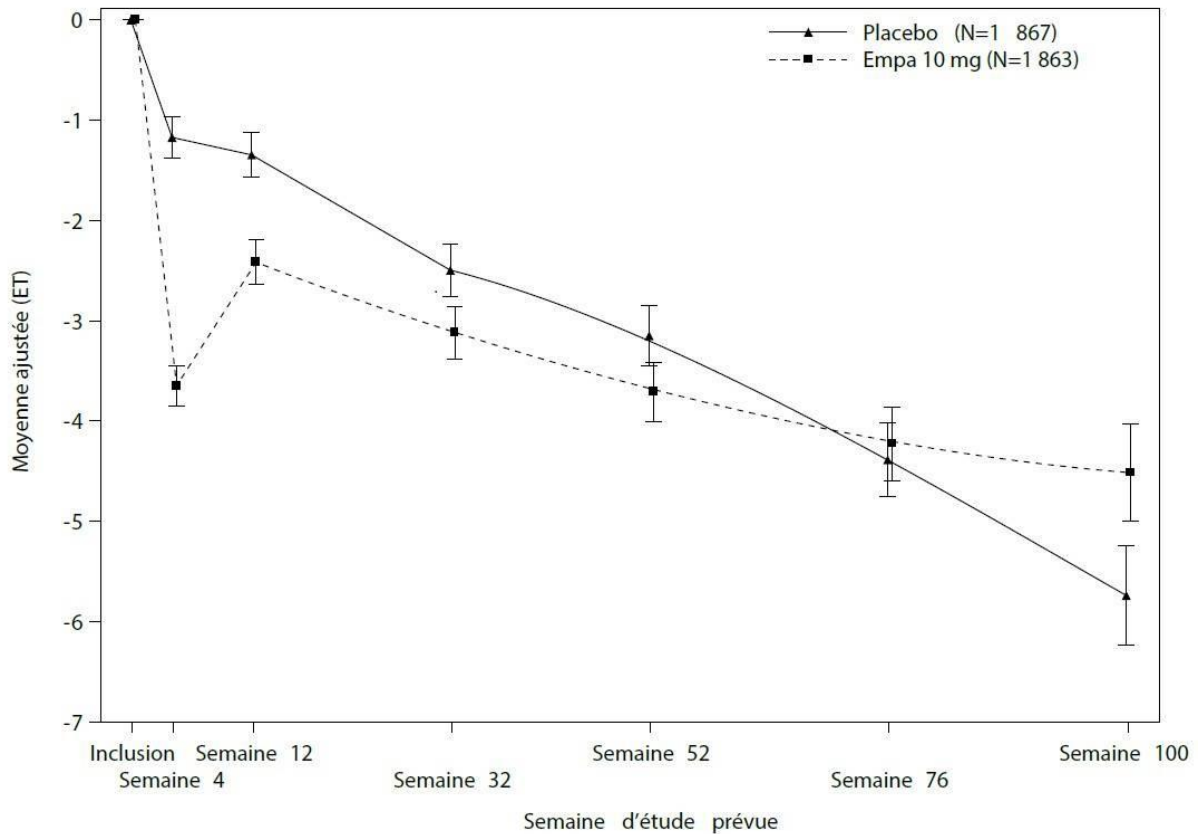
Figure 2 - Délai de survenue du premier événement confirmé de décès CV ou d'HIC



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

Pendant le traitement, le déclin du DFGe au fil du temps a été plus lent dans le groupe empagliflozine comparé au groupe placebo (Figure 3). Le traitement par empagliflozine 10 mg a significativement réduit la vitesse du déclin du DFGe (Tableau 13) et l'effet était homogène dans tous les sous-groupes prédéfinis. Les patients traités par empagliflozine ont présenté une première chute du DFGe qui est revenu à peu près à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, ce qui semble indiquer que les variations hémodynamiques jouent un rôle dans les effets aigus de l'empagliflozine sur le DFGe.

Figure 3 - Variation du DFGe au fil du temps*



*Résultats du modèle MMRM au fil du temps pour le DFGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²)

– ensemble traité

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Emperial dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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

5.6. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

principale du métabolisme de l'empagliflozine chez l'homme est la glucuronidation par les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 et UGT1A9.

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (DFGe <30 - <90 ml/min/1,73 m²) et les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT), l'ASC de l'empagliflozine a augmenté d'environ 18 %, 20 %, 66 % et 48 % respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient similaires chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée et une insuffisance rénale terminale (IRT) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Les concentrations plasmatiques maximales d'empagliflozine étaient environ 20 % plus élevées chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère et sévère, par rapport aux patients avec une fonction rénale normale.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance orale apparente de l'empagliflozine diminuait avec une baisse du DFGe, entraînant ainsi une augmentation de l'exposition au médicament.

Insuffisance hépatique

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

Indice de masse corporelle

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

Sexe

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

Origine ethnique

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

Patients âgés

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

Population pédiatrique

Une étude pédiatrique de phase 1 a évalué les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques 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.

5.7. Données de sécurité préclinique

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

Dans les études de toxicité à long terme sur les rongeurs et les chiens, des signes de toxicité ont été observés à des expositions supérieures ou égales à 10 fois la dose clinique d'empagliflozine. La majorité de la toxicité était cohérente avec la pharmacologie secondaire liée à l'excrétion urinaire de glucose et aux déséquilibres électrolytiques, notamment la perte de poids et de graisse corporelle, l'augmentation de la consommation alimentaire, la diarrhée, la déshydratation, la baisse du glucose sérique et les augmentations d'autres paramètres sériques reflétant une augmentation du métabolisme des protéines et une 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 éléments 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 de 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 de tumeurs chez des souris femelles jusqu'à la dose maximale de 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 jusqu'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 non pertinentes pour l'homme.

A 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. A 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 embryo-foetales chez le lapin.

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

Lorsque l'empagliflozine a été administrée du 21^{ème} au 90^{ème} jours postnatals dans une étude de toxicité juvénile chez le rat, il a été observé une dilatation pelvienne et des tubules rénaux, minime à légère,

non nocive, chez les rats juvéniles uniquement à la dose de 100 mg/kg/jour, correspondant approximativement à 11 fois la dose clinique maximale de 25 mg. Ces observations avaient disparu après une période de 13 semaines sans médicament.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.5. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline

Hydroxypropylcellulose

Croscarmellose sodique

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Talc

Macrogol (400)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.6. Incompatibilités

Sans objet.

6.7. Durée de conservation

2 ans.

6.8. Précautions particulières de conservation

Ce médicament est à conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

6.9. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/aluminium pour délivrance à l'unité.

6.10. 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

OPALIA PHARMA (RECORDATI GROUP)

ZI KALAAT EL ANDALOUS

2022 ARIANA – TUNISIE

Tél: (+216) 70 55 90 64

Fax: (+216) 70 55 91 84

www.opaliapharma.com.tn

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AMM N°902 427 2.

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

Date de première autorisation : 31 Octobre 2023.

Date du dernier renouvellement: Sans objet.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2023.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A / Liste I – Uniquement sur ordonnance