

MONOGRAPHIE

Fr XIGDUO®

comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine

(sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté et de chlorhydrate de metformine)

5 mg de dapagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
5 mg de dapagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine

Code ATC : A10BD15

Associations d'hypoglycémiants oraux

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de préparation :
21 avril 2020

Numéro de contrôle de la soumission : 228055

XIGDUO® est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	33
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	40
SURDOSAGE	41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	42
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	48
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	48
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	48
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	50
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	50
ESSAIS CLINIQUES	50
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	70
TOXICOLOGIE	72
BIBLIOGRAPHIE.....	76
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	77

Fr XIGDUO®

comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine

(sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté et de chlorhydrate de metformine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Remarque : Pour obtenir de plus amples renseignements sur la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine, veuillez consulter les monographies respectives de ces produits.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 5 mg/850 mg et à 5 mg/1000 mg	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) est indiqué en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine et la metformine sous forme de comprimés séparés permettent d'obtenir l'équilibre glycémique (voir ESSAIS CLINIQUES).

XIGDUO est indiqué en association avec une sulfonylurée en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et une sulfonylurée permettent d'obtenir l'équilibre glycémique (voir ESSAIS CLINIQUES).

XIGDUO est indiqué en association avec la sitagliptine en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et la sitagliptine permettent d'obtenir l'équilibre glycémique (voir ESSAIS CLINIQUES).

XIGDUO est indiqué en association avec de l'insuline en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et l'insuline permettent d'obtenir l'équilibre glycémique (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. XIGDUO devrait être utilisé avec prudence dans cette population, étant donné qu'une proportion plus élevée de patients âgés de 65 ans ou plus traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La metformine est éliminée par les reins et le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée. Étant donné que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, XIGDUO doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : XIGDUO ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité de XIGDUO n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète instable et/ou insulino-dépendant (de type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, dont l'acidocétose diabétique avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose avec ou sans coma et antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- Patients dont le taux sérique de créatinine excède la limite supérieure de la normale ou dont la fonction rénale est inconnue, ou atteints d'insuffisance rénale ou de néphropathie, par exemple évoquée par une créatininémie $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ (hommes), $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ (femmes) ou une clairance anormale de la créatinine ($< 60 \text{ mL/min}$), qui peuvent être causées par des affections comme le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus du myocarde aigu et la septicémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Dans les cas de consommation excessive aiguë ou chronique d'alcool.
- XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique). Une insuffisance hépatique grave a été associée à certains cas d'acidose lactique.
- Dans les cas de collapsus cardiovasculaire et d'états pathologiques accompagnés d'une hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.

- En cas d'état de stress, par exemple les infections graves, les traumatismes ou une intervention chirurgicale et pendant la phase de rétablissement qui s'ensuit.
- Déshydratation grave.
- Hypersensibilité connue à la dapagliflozine, à la metformine ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).
- Période entourant l'administration de substances de contraste iodées, étant donné que le recours à ces produits peut entraîner une altération radicale de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) (voir la section Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique ci-dessous).
- Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par XIGDUO, puisque l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique ci-dessous).

Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Un certain nombre de cas étaient atypiques et ceux-ci présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.
- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par XIGDUO.
- XIGDUO ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.

- XIGDUO n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1.

Appareil cardiovasculaire

Dapagliflozine

Emploi chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique : En raison de son mode d'action, la dapagliflozine cause une diurèse osmotique qui peut être associée à des diminutions de la tension artérielle, lesquelles peuvent être plus marquées chez les patients ayant une glycémie élevée.

La dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute tensionnelle causée par la dapagliflozine pourrait comporter un risque, tels que les patients âgés, les patients dont la tension artérielle systolique est basse ou présentant une insuffisance rénale modérée, ou ceux qui présentent des affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée. Chez les patients qui présentent une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration de XIGDUO devrait être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chlorhydrate de metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent aussi entraîner une urémie prérénale. En présence de tels états, il faut interrompre immédiatement l'administration de XIGDUO.

Système endocrinien et métabolisme

Dapagliflozine

Acidocétose diabétique : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine ou d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée, inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.

XIGDUO n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Il faut donc confirmer le diagnostic de diabète de type 2 avant l'instauration d'un traitement par XIGDUO.

Il faut envisager un diagnostic d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles. **Si on soupçonne une acidocétose diabétique, peu importe la glycémie du patient, il faut arrêter le traitement par XIGDUO et évaluer immédiatement la présence de cette affection.**

Il faut envisager l'interruption du traitement par XIGDUO chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave.

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise de XIGDUO comprennent un régime alimentaire très hypoglucidique (l'association peut augmenter la production de corps cétoniques), une déshydratation, une consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. Ces patients doivent être étroitement surveillés. La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hypoglycémie

Emploi avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant : L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline tels que les sulfonylurées provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association avec la dapagliflozine et la metformine (voir EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hausse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Des hausses du C-LDL liées à la dose ont été observées au cours du traitement par la dapagliflozine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le taux de C-LDL doit être surveillé.

Chlorhydrate de metformine

Une hypoglycémie ne se manifesterait pas chez le patient qui prend de la metformine en monothérapie dans des circonstances normales, mais pourrait survenir si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou durant l'utilisation concomitante avec d'autres hypoglycémiantes ou de l'éthanol.

Les patients âgés, affaiblis ou présentant une malnutrition et ceux qui sont atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'une intoxication à l'alcool sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémiantes. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et celles qui prennent des bêta-bloquants.

Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas faire fonctionner des machines dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie.

Acidose lactique : L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par XIGDUO; cette complication, lorsqu'elle survient, entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'états physiopathologiques, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se caractérise par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la baisse du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients). Les cas rapportés ont principalement touché des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose efficace la plus faible du médicament. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale pendant le traitement. Il ne faut pas entreprendre un traitement par la metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée, étant donné que ces patients sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique.

De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de la metformine en présence de toute affection associée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution marquée de la capacité d'éliminer le lactate, il faut éviter d'administrer de la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection.

Il faut conseiller au patient qui reçoit de la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement la prise de metformine avant tout examen radiologique avec injection intravasculaire de produit de contraste et avant toute intervention chirurgicale (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'installation de l'acidose lactique est souvent discrète et s'accompagne seulement de vagues symptômes comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence accrue et une détresse abdominale non spécifique. Une acidose plus marquée peut être associée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies réfractaires. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient doit savoir qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de la metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes sériques, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Une fois l'état du patient stabilisé, peu importe la dose de metformine administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. L'apparition plus tardive des symptômes gastro-intestinaux peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave.

Chez les patients traités par la metformine, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment à la mauvaise maîtrise du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au traitement de l'échantillon. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise de metformine et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de renverser rapidement les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Fonction hépatique, Fonction rénale).

Les médecins devraient expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes pouvant indiquer la présence d'une acidose lactique. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin à la prise de XIGDUO sans tarder.

Variation de l'état clinique chez les patients atteints de diabète de type 2 auparavant maîtrisé : Un patient atteint de diabète de type 2 qui avait auparavant un bon équilibre glycémique avec XIGDUO et qui présente plus tard des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire ou une maladie clinique (surtout si celle-ci est vague et mal définie) doit rapidement faire l'objet d'une évaluation afin de vérifier la présence de signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Parmi les évaluations recommandées, notons la mesure des électrolytes, des cétones sériques et de la glycémie, et si indiqué, la mesure du pH sanguin, des taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin immédiatement au traitement par XIGDUO et prendre les mesures correctives qui s'imposent.

Perte de l'équilibre glycémique : Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous tout schéma antidiabétique subit un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la prise de metformine pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de XIGDUO une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B₁₂ : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque B₁₂, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend de la metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire). Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale. La mesure de la concentration sérique de vitamine B₁₂ est conseillée au moins tous les ans ou tous les 2 ans chez les patients qui reçoivent un traitement de longue durée par la metformine.

Appareil génito-urinaire

Dapagliflozine

Mycoses génitales : La dapagliflozine augmente le risque de mycose génitale, en particulier chez les patients qui ont des antécédents de mycoses génitales (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Infections des voies urinaires (y compris un urosepsis et une pyélonéphrite) : Le traitement par la dapagliflozine augmente le risque d'infection des voies urinaires (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Des cas d'infections graves des voies urinaires nécessitant une hospitalisation, y compris un urosepsis et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant la dapagliflozine. Il faut évaluer l'apparition de signes et de symptômes d'infection urinaire chez les patients et instaurer sans tarder un traitement, le cas échéant.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare mais grave et potentiellement mortelle nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des femmes et des hommes atteints de diabète recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

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

Hématologie

Dapagliflozine

Hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont augmenté chez les patients recevant la dapagliflozine, de même que le nombre de cas présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées (voir EFFETS INDÉSIRABLES). XIGDUO doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Dapagliflozine

Des élévations du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant la dapagliflozine dans les essais cliniques; un lien causal entre cette élévation et la dapagliflozine n'a toutefois pas été établi. L'exposition à la dapagliflozine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'emploi de XIGDUO n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). Une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique.

Considérations périopératoires

Le traitement par XIGDUO doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Le traitement par XIGDUO devrait être interrompu deux jours avant l'intervention chirurgicale et devrait être repris seulement lorsque le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été confirmé.

Fonction rénale

Dapagliflozine

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale. La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par la dapagliflozine et régulièrement par la suite.

L'instauration d'un traitement par la dapagliflozine pourrait augmenter temporairement la créatinine sérique et diminuer le TFGe de manière liée à la dose. Des anomalies de la fonction rénale peuvent survenir après l'instauration du traitement par la dapagliflozine. Des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance peu après l'instauration d'un traitement par la dapagliflozine (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les patients qui présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le traitement par XIGDUO devrait être interrompu lorsque le taux sérique de créatinine excède la limite supérieure de la normale (voir CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chlorhydrate de metformine

On sait que la metformine est en grande partie excrétée par les reins et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente en parallèle avec la gravité du dysfonctionnement rénal. Ainsi, les patients dont les taux sériques de créatinine excèdent la limite supérieure de la normale pour leur âge ne devraient pas recevoir XIGDUO. Avant l'instauration du traitement par XIGDUO et tous les six mois par la suite, la fonction rénale devrait être évaluée pour vérifier qu'elle se situe dans la fourchette normale.

Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'un dysfonctionnement rénal, et le traitement par XIGDUO doit être interrompu en présence de signes d'atteinte rénale.

Des précautions particulières doivent être prises lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de la mise en route d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant modifier la fonction rénale, entraîner une altération marquée des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire au niveau du rein (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex. urogramme intraveineux, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie avec produits de contraste) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et a été associée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration de XIGDUO au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Populations particulières

Grossesse : XIGDUO est contre-indiqué pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte avec XIGDUO ou ses composants individuels; par conséquent, l'innocuité de XIGDUO chez la femme enceinte n'est pas connue. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser le traitement par XIGDUO.

Dapagliflozine

Au cours de la période correspondant à la maturation rénale, qui a lieu au cours des deuxième et troisième trimestres chez l'humain, l'exposition maternelle à la dapagliflozine a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits dans des études effectuées chez le rat (voir TOXICOLOGIE).

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ou environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, la metformine est contre-indiquée pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allaitement : XIGDUO est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS). Aucune étude n'a été effectuée avec XIGDUO chez des animaux qui allaitent.

Dapagliflozine

Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de la dapagliflozine dans le lait. Une exposition directe et indirecte à la dapagliflozine chez de jeunes rats sevrés et à la fin de la gestation ont toutes deux été associées à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits, bien que les conséquences fonctionnelles à long terme de ces effets soient inconnues. Ces périodes d'exposition coïncident avec une période critique pour la maturation rénale chez le rat. Par conséquent, la dilatation du bassin et des tubules rénaux associée à la dapagliflozine chez les jeunes rats pourrait indiquer qu'il existe un risque pour la maturation rénale chez l'humain, étant donné que celle-ci se poursuit durant les deux premières années de la vie. De plus, les effets négatifs sur le gain de poids corporel associés à l'exposition durant l'allaitement chez de jeunes rats sevrés laissent penser que la dapagliflozine devrait être évitée durant les deux premières années de la vie (voir TOXICOLOGIE).

Chlorhydrate de metformine

Chez des rates qui allaitent, les études montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables à ceux observés chez les patients. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très petites quantités.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XIGDUO n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, XIGDUO ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La metformine étant éliminée par les reins, XIGDUO doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées).

Dapagliflozine

Au total, selon les données groupées de 21 études contrôlées et à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la dapagliflozine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, 2403 (26 %) des 9339 patients traités étaient âgés de 65 ans ou plus et 327 patients (3,5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Après la prise en compte de la fonction rénale (TFGe), il n'y avait pas de preuves concluantes que l'âge constituait un facteur indépendant influençant l'efficacité. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, une proportion plus élevée de patients traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Les manifestations indésirables liées à une atteinte ou à une insuffisance rénales qui ont été les plus fréquemment rapportées chez les patients âgés de 65 ans ou plus, quel que soit le groupe de traitement, ont été une baisse de la clairance rénale de la créatinine, une atteinte rénale et une hausse de la créatininémie.

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes; par ailleurs, d'autres rapports d'expérience clinique n'ont cerné aucune différence dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Une partie substantielle de la dose de metformine administrée est excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la metformine devrait être utilisée seulement chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir CONTRE-INDICATIONS). Étant donné que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, la metformine doit être utilisée avec prudence chez les personnes âgées. Il faut choisir minutieusement la dose en se fondant sur une surveillance rigoureuse et régulière de la fonction rénale.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) : La glycémie à jeun et les taux d'HbA_{1c} doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par XIGDUO, dans le but de ramener ces concentrations à des valeurs s'approchant de la normale.

En raison du mode d'action de la dapagliflozine, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur les tests de laboratoire).

Hématologie : La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex. concentration d'hémoglobine et hématoците, et numération des érythrocytes) devrait être effectuée au départ puis périodiquement par la suite. L'anémie mégaloblastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Fonction rénale : XIGDUO est contre-indiqué chez les patients dont le taux sérique de créatinine excède la limite supérieure de la normale ou dont la fonction rénale est inconnue (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par la dapagliflozine et régulièrement par la suite.

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Baisse du volume intravasculaire : L'emploi de XIGDUO n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il convient d'évaluer l'état volémique avant d'instaurer un traitement par XIGDUO, en particulier chez les patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ainsi qu'en présence d'affections intercurrentes pouvant mener à une perte liquidienne (comme une maladie gastro-intestinale) chez les patients prenant déjà de la dapagliflozine. Chez ces patients, une surveillance minutieuse de l'état volémique (p. ex. examen physique, mesures de la tension artérielle, épreuves de laboratoire, y compris l'hématocrite, le dosage des électrolytes sériques et les tests de la fonction rénale) est recommandée. En cas d'apparition d'une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration de XIGDUO devrait être envisagée jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

Cholestérol LDL : Les taux de C-LDL doivent être mesurés au début du traitement par XIGDUO et à intervalles réguliers durant le traitement par XIGDUO par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observées pendant le traitement par la dapagliflozine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les comprimés XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine). Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés XIGDUO avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés

dans des comprimés distincts (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Dapagliflozine

Études cliniques sur la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique

La fréquence globale des manifestations indésirables dans un ensemble de patients ayant participé à huit études de courte durée contrôlées par placebo sur la dapagliflozine administrée en concomitance avec de la metformine était de 70 % chez les patients traités par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine, et de 60,3 % chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine, comparativement à 58,2 % chez les patients recevant un placebo et la metformine.

Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées pendant le traitement par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine (≥ 5 %) étaient les mycoses génitales chez la femme (9,4 %), la rhinopharyngite (6,3 %), les infections des voies urinaires (6,1 %), la diarrhée (5,9 %) et les céphalées (5,4 %). Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées pendant le traitement par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine (≥ 5 %) étaient les mycoses génitales chez la femme (9,3 %), les infections des voies urinaires (5,5 %) et la rhinopharyngite (5,2 %).

La proportion d'abandons de traitement en raison de manifestations indésirables chez les patients qui ont reçu de la dapagliflozine à 5 mg et de la metformine, et de la dapagliflozine à 10 mg et de la metformine a été de 2,0 % et 4,0 %, respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe sous placebo et metformine. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ayant entraîné l'abandon du traitement et qui ont été rapportées chez plus d'un sujet traité par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine étaient la tuberculose pulmonaire et le prurit, qui ont chacun été signalés chez deux sujets (0,5 %). Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ayant entraîné l'abandon du traitement (apparues chez au moins deux sujets) dans le groupe de traitement par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine ont été la diminution de la clairance rénale de la créatinine (0,2 %), l'augmentation du taux sanguin de créatinine (0,2 %), le dysfonctionnement rénal (0,7 %) et les infections des voies urinaires (0,2 %).

Étude sur les issues cardiovasculaires avec la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58)

La fréquence globale des manifestations indésirables graves (MIG) dans DECLARE-TIMI 58 a été de 34,1 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 36,2 % dans le groupe sous placebo. Les MIG qui ont été les plus souvent rapportées étaient les suivantes : angine de poitrine instable (2,8 % pour la dapagliflozine vs 2,8 % pour le placebo), infarctus aigu du myocarde (2,7 % vs 2,3 %) et pneumonie (1,9 % vs 2,1 %). L'arrêt du médicament à l'étude en raison d'une MI a été signalé chez 8,1 % et 6,9 % des patients dans le groupe sous dapagliflozine et dans le groupe sous placebo, respectivement. Les manifestations qui ont le plus fréquemment entraîné l'arrêt

du traitement étaient les suivantes : infection des voies urinaires (0,5 % vs 0,3 %), balanoposthite (0,3 % vs < 0,1 %) et pollakiurie (0,2 % vs 0,2 %).

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et SURDOSAGE).

Effets gastro-intestinaux : Très fréquents (> 1/10) : Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent associés à l'emploi de la metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

Étant donné qu'une diarrhée et/ou des vomissements importants peuvent entraîner une déshydratation et une urémie prénale, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine dans ces circonstances.

Chez les patients dont le diabète est stabilisé par la prise de metformine, les symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne devraient pas être attribués au traitement, sauf lorsqu'on a exclu une maladie intercurrente ou une acidose lactique.

Effets sur les sens : Fréquents (\geq 1/100) : perturbation du goût, c.-à-d. goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : Les cas de réactions cutanées comme l'érythème, le prurit et l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients sous metformine en monothérapie ont présenté un taux sérique de vitamine B₁₂ inférieur à la normale, sans relever de symptômes; par contre, le taux sérique d'acide folique n'avait pas diminué de façon significative (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme). Cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune hausse de l'incidence de neuropathie n'a été observée.

Une baisse de l'absorption de la vitamine B₁₂ accompagnée d'un taux sérique réduit pendant l'emploi prolongé de la metformine survient rarement (\geq 1/10 000 et < 1/1 000). On recommande de tenir compte de la possibilité d'une telle étiologie en cas d'anémie mégaloblastique.

Effets hépatiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : On a signalé des cas d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui se sont résorbés après l'arrêt du traitement par metformine.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Les données tirées d'un ensemble prédéfini de huit études de courte durée contrôlées par placebo sur la dapagliflozine administrée en concomitance avec de la metformine à libération immédiate ou à libération prolongée ont été utilisées pour évaluer l'innocuité. Ces données reflètent l'exposition de 1393 patients à la dapagliflozine et à la metformine (410 patients traités par 5 mg de dapagliflozine et la metformine, 983 patients traités par 10 mg de dapagliflozine et la metformine), pour une durée d'exposition moyenne globale de 158,7 jours (exposition de 159,6 jours à 5 mg de dapagliflozine et à la metformine, exposition de 158,3 jours à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine). Le tableau 1 présente les effets indésirables fréquents associés à l'utilisation de dapagliflozine et de metformine.

Tableau 1 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et la metformine et plus fréquemment que chez les patients sous metformine + placebo (période de traitement à double insu de courte durée de 24 semaines)

Organe ou système Manifestation indésirable	Pourcentage de patients		
	Ensemble de huit études contrôlées par placebo		
	Dapagliflozine à 5 mg + metformine n = 410	Dapagliflozine à 10 mg + metformine n = 983	Metformine + placebo n = 1185
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,9	1,9	1,6
Nausées	3,9	2,6	2,0
Diarrhée	5,9	4,2	5,6
Infections et infestations			
Grippe	4,1	2,6	2,4
Rhinopharyngite	6,3	5,2	5,9

Tableau 1 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et la metformine et plus fréquemment que chez les patients sous metformine + placebo (période de traitement à double insu de courte durée de 24 semaines)

Organe ou système Manifestation indésirable	Pourcentage de patients		
	Ensemble de huit études contrôlées par placebo		
	Dapagliflozine à 5 mg + metformine n = 410	Dapagliflozine à 10 mg + metformine n = 983	Metformine + placebo n = 1185
Infection des voies urinaires ^e	6,1	5,5	3,6
Pharyngite	2,7	1,5	1,1
Mycose génitale – femmes ^λ	9,4	9,3	1,5
Mycose génitale – hommes [¥]	4,3	3,6	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,7	1,5	1,4
Troubles musculo- squelettiques et du tissu conjonctif			
Maux de dos	3,4	2,5	3,2
Troubles du système nerveux			
Céphalées	5,4	3,3	2,8
Étourdissements	3,2	1,8	2,2
Troubles rénaux et urinaires			
Dysurie	2,2	1,6	1,1
Augmentation des mictions [‡]	2,4	2,6	1,4

Tableau 1 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et la metformine et plus fréquemment que chez les patients sous metformine + placebo (période de traitement à double insu de courte durée de 24 semaines)

Organe ou système Manifestation indésirable	Pourcentage de patients		
	Ensemble de huit études contrôlées par placebo		
	Dapagliflozine à 5 mg + metformine n = 410	Dapagliflozine à 10 mg + metformine n = 983	Metformine + placebo n = 1185
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	3,2	1,4	1,9

[€] Le terme infection des voies urinaires inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, urétrite, prostatite et pyélonéphrite.

^λ Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, infection génitale, vulvovaginite, infection fongique génitale, candidose vulvovaginale, abcès vulvaire, candidose génitale et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : dapagliflozine à 5 mg = 223, dapagliflozine à 10 mg = 430, placebo = 534).

[¥] Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à *Candida*, candidose génitale, infection génitale, posthite et balanoposthite (Nombre pour les hommes : dapagliflozine à 5 mg = 187, dapagliflozine à 10 mg = 553, placebo = 651).

[±] Le terme augmentation des mictions inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

Dapagliflozine

Trois grands groupes de patients ont été utilisés pour évaluer les effets indésirables de la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg par rapport à un agent de comparaison, deux groupes de patients qui ont participé aux études contrôlées par placebo et un plus vaste groupe de sujets qui ont participé aux études contrôlées par placebo et par agent actif. De plus, les effets indésirables ont été évalués avec la dapagliflozine à 10 mg par rapport au placebo dans une étude consacrée sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58).

Études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg : Le premier ensemble regroupait des patients de 12 études contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 24 semaines. Dans quatre études, la dapagliflozine a été utilisée en monothérapie et dans huit études, comme traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond ou en traitement d'association avec la metformine. Ces données reflètent l'exposition de 2338 patients à la dapagliflozine, la durée moyenne d'exposition étant de 21 semaines. Les patients ont reçu un

placebo (n = 1393), de la dapagliflozine à 5 mg (n = 1145) ou de la dapagliflozine à 10 mg (n = 1193) une fois par jour.

Groupe de 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg ont également été évaluées dans un plus vaste ensemble d'études contrôlées par placebo. Cet ensemble regroupait 13 études contrôlées par placebo, dont trois études sur la monothérapie, neuf études sur le traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond et une étude sur une association initiale avec de la metformine. Dans le cadre de ces 13 études, 2360 patients ont été traités une fois par jour par la dapagliflozine à 10 mg, la durée moyenne d'exposition étant de 22 semaines.

Études contrôlées par placebo et par agent actif : Le troisième groupe de patients provenait de 21 études contrôlées par placebo et par agent actif qui ont été utilisées pour évaluer et présenter les données concernant les affections malignes et les résultats aux tests de la fonction hépatique. Dans ce groupe, 5936 patients ont été traités par la dapagliflozine et 3403 ont reçu un traitement par agent de comparaison (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58) : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg, comme traitement d'appoint au traitement de référence, ont également été évaluées dans une étude consacrée sur les issues CV menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. Dans cette étude, 8574 patients ont reçu la dapagliflozine à 10 mg et 8569, un placebo pour une période moyenne d'exposition de 42 mois.

Les manifestations indésirables relevées dans l'analyse groupée des 12 études contrôlées par placebo qui ont été rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et qui sont survenues plus fréquemment que chez les patients sous placebo sont présentées au tableau 2.

Tableau 2 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et plus fréquemment que chez les patients sous placebo

Organe ou système Terme privilégié	Pourcentage de patients (données groupées de 12 études contrôlées par placebo)		
	Dapagliflozine à 5 mg n = 1145	Dapagliflozine à 10 mg n = 1193	Placebo n = 1393
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,2	1,9	1,5
Nausées	2,8	2,5	2,4

Infections et infestations			
Grippe	2,7	2,3	2,3
Rhinopharyngite	6,6	6,3	6,2
Mycose génitale – femmes [†]	8,4	6,9	1,5
Mycose génitale – hommes [‡]	2,8	2,7	0,3
Infection des voies urinaires [§]	5,7	4,3	3,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,1	2,5	1,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Maux de dos	3,1	4,2	3,2
Douleur aux extrémités	2,0	1,7	1,4
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation des mictions [¶]	2,9	3,8	1,7
Douleur à la miction	1,6	2,1	0,7

[†] Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, infection génitale, candidose génitale, infection fongique génitale, vulvite, infection des voies génito-urinaires, abcès vulvaire et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : dapagliflozine à 5 mg = 581, dapagliflozine à 10 mg = 598, placebo = 677).

[‡] Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à *Candida*, candidose génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, balanoposthite, balanoposthite infectieuse, infection génitale, posthite (Nombre pour les hommes : dapagliflozine à 5 mg = 564, dapagliflozine à 10 mg = 595, placebo = 716).

[§] Le terme infection des voies urinaires inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires à *Escherichia*, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

[¶] Le terme augmentation des mictions inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

D'autres manifestations indésirables observées chez $\geq 5\%$ des patients traités par la dapagliflozine et plus souvent que chez les patients du groupe placebo/agent de comparaison et rapportées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg sont décrites ci-dessous selon le schéma thérapeutique.

Tableau 3 Manifestations indésirables rapportées chez $\geq 5\%$ des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo/agent de comparaison et signalées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique Manifestation indésirable (terme privilégié)	Nombre (%) de patients		
	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo/agent de comparaison
Monothérapie	n = 132	n = 146	n = 75
Diarrhée	8 (6,1)	4 (2,7)	1 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,5)	9 (6,2)	1 (1,3)
Arthralgie	8 (6,1)	7 (4,8)	1 (1,3)
Céphalées	12 (9,1)	13 (8,9)	5 (6,7)
Appoint à la metformine	n = 137	n = 135	n = 137
Diarrhée	5 (3,6)	10 (7,4)	7 (5,1)
Céphalées	10 (7,3)	11 (8,1)	6 (4,4)
Appoint à la metformine comparativement au glipizide	Dapagliflozine (toute dose) n = 406		n = 408
Céphalées	21 (5,2)		17 (4,2)

Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques (< 2 %)¹

Trouble gastro-intestinal : sécheresse buccale

Examens : perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypotension, soif

Troubles rénaux et urinaires : diminution du taux de filtration glomérulaire, nycturie

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal

Description de certains effets indésirables

Déplétion volémique et hypotension : Des effets liés à une déplétion volémique (entre autres, la déshydratation, l'hypovolémie, l'hypotension orthostatique et l'hypotension) ont été signalés chez 0,6 %, 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo lors des 12 essais de courte durée contrôlés

¹ Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action) des manifestations indésirables rapportées chez < 2 % des sujets dans l'ensemble de données groupées de 12 études contrôlées par placebo.

par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez $\leq 0,2$ % des patients dans le cadre des 21 études contrôlées par placebo et par agent actif, et ils étaient également répartis entre la dapagliflozine à 10 mg et le traitement de comparaison.

Les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 13,1 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 11,3 % chez les patients sous placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. De plus, dans deux études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension, les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 3,2 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 1,7 % des patients sous placebo dans les deux études pendant la période de traitement de 12 semaines.

Mycoses génitales : Des cas de mycose génitale ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,8 % (57/1193) et 0,9 % (12/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les mycoses ont été rapportées plus souvent chez les femmes (8,4 % [49/581] et 6,9 % [41/598] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 1,5 % [10/677] sous placebo) que chez les hommes (2,8 % [16/564] et 2,7 % [16/595] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 0,3 % [2/716] sous placebo). Les infections génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvovaginales chez les femmes et la balanite chez les hommes (voir le tableau 2).

Les patients qui avaient des antécédents de mycoses génitales récurrentes étaient plus susceptibles de présenter une infection génitale au cours de l'étude que les patients qui n'avaient pas ce genre d'antécédents (23,1 % [3/13], 25,0 % [3/12] et 10,0 % [1/10] contre 5,9 % [60/1013], 5,0 % [53/1053] et 0,8 % [10/1247] sous dapagliflozine à 5 mg, dapagliflozine à 10 mg et le placebo, respectivement).

Infections des voies urinaires : Des cas d'infection des voies urinaires (IVU) ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,3 % (51/1193) et 3,7 % (52/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les femmes (9,6 % [56/581] et 7,7 % [46/598] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 6,6 % [45/677] sous placebo) que chez les hommes (1,6 % [9/564] et 0,8 % [5/595] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement vs 1,0 % [7/716] sous placebo).

On a pu obtenir des données sur le traitement à long terme pour 9 des 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg (la durée moyenne du traitement étant de 439,5 jours pour la dapagliflozine à 10 mg et de 419,0 jours pour le placebo). Des 174 patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ayant contracté une infection, 135 (77,6 %) en ont eu seulement une et 11 (6,3 %), trois ou plus. Des 121 patients sous placebo ayant contracté une infection, 94 (77,7 %) en ont eu seulement une et 12 (9,9 %), trois ou plus.

Dans l'ensemble des 13 études de courte durée contrôlées par placebo, les patients qui avaient des antécédents d'infection récurrente des voies urinaires étaient plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires (6,0 % [26/436] des patients ayant des antécédents d'infection traités par la dapagliflozine à 10 mg et 5,9 % [24/407] des patients ayant des antécédents d'infection et recevant le placebo) au cours de l'étude que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents (4,4 % [84/1924] sous dapagliflozine à 10 mg et 3,0 % [57/1888] sous placebo).

Hypoglycémie : La fréquence des épisodes d'hypoglycémie dépendait du type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir le tableau 4). Dans les études sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline, les taux d'hypoglycémie ont été plus élevés sous la dapagliflozine que sous placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 4 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo

	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Appoint à la metformine (24 semaines)	n = 137	n = 135	n = 137
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	2 (1,5)	1 (0,7)	0
Appoint à la metformine vs glipizide (témoin actif) (52 semaines)	-	n = 406	n = 408
Majeur, [n (%)]	-	0	3 (0,7)
Mineur, [n (%)]	-	7 (1,7)	147 (36,0)
Appoint à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines)	-	n = 109	n = 109
Majeur [n (%)]	-	0	0
Mineur [n (%)]	-	14 (12,8)	4 (3,7)
Appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine (24 semaines)	-	n = 225	n = 226
Majeur [n (%)]	-	1 (0,4)	0
Mineur [n (%)]	-	4 (1,8)	3 (1,3)
Appoint à l'insuline avec ou sans autre antidiabétique oral‡ (24 semaines)	n = 212	n = 196	n = 197
Majeur, [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Mineur, [n (%)]	92 (43,4)	79 (40,3)	67 (34,0)
Étude sur les issues CV (exposition moyenne de 42 mois)§			
Tous les patients	-	n = 8574	n = 8569

Tableau 4 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo

	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Majeur [n (%)]	-	58 (0,7)	83 (1,0)
Mineur [n (%)]	-	Non colligée	Non colligée
Patients sous insulinothérapie	-	n = 4177	n = 4606
Majeur [n (%)]	-	52 (1,2)	64 (1,4)
Patients traités par une sulfonylurée	-	n = 4118	n = 4521
Majeur [n (%)]	-	14 (0,3)	23 (0,5)

* Les épisodes majeurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques nécessitant une aide externe (tiers) en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement et caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3 mmol/L et un rétablissement rapide après l'administration de glucose ou de glucagon.

† Les épisodes mineurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L sans égard au besoin d'une aide externe ou par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L asymptomatique qui ne répondait pas aux critères d'épisode majeur d'hypoglycémie.

§ Les patients recevaient un traitement au moment des épisodes.

Traitement d'appoint à la metformine : Dans les études sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine, on n'a rapporté aucun épisode majeur d'hypoglycémie. Dans ces études, la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie était semblable (< 5 %) dans tous les groupes, y compris celui qui recevait un placebo.

Dans une étude sur le traitement d'appoint à la metformine comparant la dapagliflozine au glipizide pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, il y a eu trois (0,7 %) épisodes majeurs d'hypoglycémie chez les patients traités par le glipizide et la metformine et il n'y en a eu aucun chez les patients traités par la dapagliflozine et la metformine. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par dapagliflozine et la metformine et chez 42,4 % des patients traités par le glipizide et la metformine.

Traitement d'appoint à une metformine et à une sulfonylurée : Dans l'étude sur le traitement d'appoint à l'association de metformine et d'une sulfonylurée d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été signalé. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 15,6 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg plus de la metformine et une sulfonylurée et chez 4,6 % des patients recevant le placebo plus de la metformine et une sulfonylurée.

Traitement d'appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine : Dans une étude sur la dapagliflozine à 10 mg en traitement d'appoint à la sitagliptine (avec ou sans metformine) d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine (sans metformine). Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 2,2 % et 1,3 % des patients traités par

la dapagliflozine à 10 mg ou recevant un placebo en ajout à la sitagliptine (avec ou sans metformine), respectivement.

Traitement d'appoint à l'insuline : À la semaine 104, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 1,4 %, 1,0 % et 0,5 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52,8 %, 53,1 % et 41,6 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Dans deux autres études qui comprenaient également une forte proportion de patients recevant de l'insuline en traitement de fond (seule ou en association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux) (voir ESSAIS CLINIQUES), le taux d'épisodes mineurs d'hypoglycémie était également plus élevé chez les patients sous dapagliflozine à 10 mg que chez les patients sous placebo.

Étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) : Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg et chez 83 patients (1,0 %) recevant un placebo. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52 patients (1,2 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg en appoint à l'insuline et chez 64 patients (1,4%) recevant un placebo en appoint à l'insuline. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 patients (0,3 %) traités par la dapagliflozine en appoint à une sulfonylurée et chez 23 patients (0,5 %) recevant un placebo en appoint à une sulfonylurée. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie menant à l'hospitalisation sont survenus chez 13 patients (0,2 %) traités par la dapagliflozine et chez 22 patients (0,3 %) recevant un placebo.

Patients présentant une insuffisance rénale : L'innocuité a également été évaluée dans une étude menée expressément auprès de patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73m²). À la semaine 52, la dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : -2,08 mL/min/1,73 m², dapagliflozine à 10 mg : -4,46 mL/min/1,73 m² et placebo : -2,58 mL/min/1,73 m²). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : -1,71 mL/min/1,73 m², dapagliflozine à 10 mg : -3,50 mL/min/1,73m² et placebo : -2,38 mL/min/1,73 m²). Avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, ces réductions du TFGe étaient évidentes la première semaine, alors que chez les patients recevant le placebo, le TFGe amorçait un lent déclin continu jusqu'à la semaine 104.

Acidocétose diabétique : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. XIGDUO n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée ($< 13,9$ mmol/L (250 mg/dL) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

L'étude DECLARE-TIMI 58 a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg (n = 8574) vs le placebo (n = 8569) chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. La durée moyenne d'exposition a été de 42 mois. Au total, il y a eu 30 623 années-patients d'exposition à la dapagliflozine. Les variables de l'évaluation de l'innocuité recueillies dans l'étude DECLARE-TIMI 58 comprenaient ce qui suit : manifestations indésirables graves (MIG), manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude (AME), événements CV, événements d'amputation, événements d'acidocétose diabétique et manifestations indésirables d'intérêt particulier. Les manifestations indésirables d'intérêt particulier étaient les suivantes : tumeurs malignes, manifestations hépatiques, épisodes majeurs d'hypoglycémie, fractures, manifestations rénales, symptômes de déplétion volémique, réactions d'hypersensibilité, infections des voies urinaires et infections génitales.

Des manifestations liées à la déplétion volémique ont été signalées chez 2,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,4 % des patients du groupe sous placebo. Des manifestations indésirables graves (MIG) liées à la déplétion volémique ont été rapportées chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,8 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients ayant un TFG_e < 60 mL/min/1,73 m² au départ, des MIG ont été rapportées chez 3,1 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 65 ans ou plus, des MIG ont été signalées chez 1,3 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une infection génitale et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez < 0,1 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection génitale sont apparues chez 2 patients (< 0,1 %) dans chacun des groupes sous dapagliflozine et sous placebo.

Des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,3 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 75 ans ou plus, des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 1,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 2,0 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,4 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations confirmées d'acidocétose diabétique ont été signalées chez 27 patients (0,3 %) du groupe sous dapagliflozine à 10 mg et chez 12 patients (0,1 %) du groupe sous placebo (0,04 et 0,09 manifestation par 100 années-patients, respectivement). Les manifestations étaient réparties de manière égale pendant toute la durée de l'étude. Parmi les 27 patients du groupe sous dapagliflozine qui ont présenté une acidocétose diabétique, 22 recevaient de l'insuline en concomitance au moment de la manifestation.

Des manifestations rénales (p. ex. diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale, hausse de la créatininémie et diminution du taux de filtration glomérulaire) ont été signalées chez 4,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 6,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une lésion rénale aiguë ont été signalées chez 1,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG de nature rénale sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et 1,6 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à des fractures sont survenues chez 7,4 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous dapagliflozine et chez 5,8 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous placebo.

Anomalies des paramètres hématologiques et biologiques

Dapagliflozine

Augmentations de la créatininémie et du taux d'azote uréique sanguin et diminution du TFGe : Dans l'ensemble de données des 13 études contrôlées par placebo, chez les patients traités par la dapagliflozine, le TFGe moyen a diminué la première semaine, puis a augmenté pour ensuite revenir graduellement vers les valeurs de TFGe initiales à la semaine 24. Les variations de la créatininémie concordaient avec celles du TFGe. La créatininémie moyenne a augmenté la première semaine pour ensuite diminuer puis revenir vers sa valeur initiale à la semaine 24. Il y a eu de faibles hausses de l'azote uréique sanguin. Les taux moyens d'azote uréique sanguin ont augmenté la première semaine et sont demeurés stables jusqu'aux semaines 24 et 102.

Tableau 5 Variation moyenne de la créatininémie et du TFGe aux semaines 1 et 24 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 1*		Semaine 24*	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Créatininémie, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) n = 1112	-0,71 (-0,008) n = 1057	1,68 (0,019) n = 1954	0,71 (0,008) n = 1844
TFGe, mL/min/1,73 m²				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 n = 1102	0,490 n = 1048	-1,446 n = 1954	-0,665 n = 1844

*Ensemble de 13 études contrôlées par placebo

Augmentations du taux d'hémoglobine/hématocrite : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux d'hémoglobine moyens et des valeurs d'hématocrite moyennes par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à compter de la première semaine et elles se sont maintenues jusqu'à la semaine 16, où la différence moyenne maximale par rapport aux valeurs initiales a été observée. Les variations moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite par rapport aux valeurs initiales aux semaines 24 et 102 sont présentées ci-dessous.

Tableau 6 Variation moyenne de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Hémoglobine, g/L (g/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	6,21 (0,621) n = 1934	-1,38 (-0,138) n = 1828	7,0 (0,70) n = 621	-2,1 (-0,21) n = 515
Hématocrite, %				
Variation moyenne par rapport au départ	2,30 n = 1908	-0,33 n = 1796	2,68 n = 616	-0,46 n = 510

*Ensemble de 13 études contrôlées par placebo

**Ensemble de 9 études contrôlées par placebo

À la semaine 24, des valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement à 0,4 % des patients sous placebo. Les résultats ont été semblables durant les phases de courte et de longue durée (la majorité des patients ont été exposés au traitement pendant plus d'un an).

Augmentations du taux sérique de phosphore inorganique : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux sériques moyens de phosphore par rapport aux valeurs initiales ont été rapportées à la semaine 24 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients recevant le placebo. Des résultats similaires ont été observés à la semaine 102 (voir ci-dessous). Des proportions plus élevées de patients présentant une hyperphosphatémie notable ont été rapportées dans le groupe recevant la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo à la semaine 24 durant les phases de courte et de longue durée. La portée clinique de cette observation est inconnue.

Tableau 7 Variation moyenne du taux sérique de phosphore inorganique par rapport aux valeurs initiales et proportion de patients présentant une hyperphosphatémie aux semaines 24 et 102

	Semaine 24*	Semaine 102**

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Taux sérique de phosphore inorganique, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	42,0 (0,13) n = 1954	-12,9 (-0,04) n = 1844	38,7 (0,12) n = 627	6,5 (0,02) n = 522
Hyperphosphatémie[†]				
Proportion de patients	1,7 % n = 1178	0,7 % n = 1381	3,0 % n = 2001	1,6 % n = 1940

*Ensemble de 13 études contrôlées par placebo

**Ensemble de 9 études contrôlées par placebo

[†]Définie comme un taux $\geq 1,81$ mmol/L ($\geq 5,6$ mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou $\geq 1,65$ mmol/L ($\geq 5,1$ mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus

Lipides : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des hausses des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL par rapport aux valeurs initiales ainsi que des diminutions des taux de triglycérides par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux semaines 24 et 102 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo (voir ci-dessous).

Tableau 8 Variations moyennes des paramètres lipidiques aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Variations moyennes en pourcentage par rapport aux valeurs initiales				
Cholestérol total	2,5 % n = 1851	0,0 % n = 1747	2,1 % n = 550	-1,5 % n = 446
Cholestérol HDL	6,0 % n = 1851	2,7 % n = 1748	6,6 % n = 549	2,1 % n = 447
Cholestérol LDL	2,9 % n = 1840	-1,0 % n = 1736	2,9 % n = 542	-2,2 % n = 442
Triglycérides	-2,7 % n = 1844	-0,7 % n = 1736	-1,8 % n = 545	-1,8 % n = 444

*Ensemble de 13 études contrôlées par placebo

**Ensemble de 9 études contrôlées par placebo

Le rapport cholestérol LDL sur cholestérol HDL a diminué dans les deux groupes de traitement aux semaines 24 et 102.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Chlorhydrate de metformine

Troubles gastro-intestinaux : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : Anomalies aux tests de la fonction hépatique ou disparition de l'hépatite à l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite.

Examens : Augmentation du taux sanguin d'acide lactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques durant l'utilisation prolongée de metformine, diminution du poids, diminution de l'appétit.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire.

Dapagliflozine

Troubles génito-urinaires : infections graves des voies urinaires; urosepsis et pyélonéphrite.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : pancréatite aiguë.

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidocétose diabétique.

Troubles rénaux et urinaires : atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée (y compris éruption cutanée généralisée, éruption prurigineuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption pustuleuse et éruption vésiculeuse).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude pharmacocinétique sur des interactions médicamenteuses particulières n'a été effectuée avec XIGDUO, même si de telles études ont été réalisées avec ses composants, la dapagliflozine et la metformine.

Dapagliflozine

Le métabolisme de la dapagliflozine fait principalement intervenir la glucuroconjugaison dépendante de l'UGT1A9. Le métabolite majeur, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, n'est pas un inhibiteur du SGLT2.

Dans les études *in vitro*, la dapagliflozine et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont pas inhibé les isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du système du cytochrome P450 (CYP) et n'ont pas stimulé les isoenzymes CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La dapagliflozine est un faible substrat de la glycoprotéine P (Pgp), un transporteur actif, et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine est un substrat de l'OAT3, un autre transporteur actif. Ni la dapagliflozine ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont inhibé de manière significative la Pgp, l'OCT2, l'OAT1 ou l'OAT3, des transporteurs actifs. Dans l'ensemble, il est peu probable que la dapagliflozine altère les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la Pgp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérés par la prise concomitante de metformine.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, de sorte que la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, par comparaison aux sulfonurées, est moins grande.

Interactions médicament-médicament

Dapagliflozine

Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine

Dans les études menées chez des sujets sains, la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été altérée par les médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 9).

Tableau 9 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,932 (0,848; 1,024)	0,995 (0,945; 1,053)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	1,09 (1,00; 1,18)	1,03 (0,98; 1,08)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,958 (0,875; 1,049)	1,081 (1,031; 1,133)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,006 (0,921; 1,097)	0,989 (0,958; 1,020)	Aucun ajustement posologique requis
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)	10 mg	1,040 (0,899; 1,204)	1,009 (0,954; 1,067)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	1,07 (1,04; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	1,080 (0,953; 1,222)	1,047 (0,991; 1,106)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,881 (0,796; 0,975)	1,024 (1,000; 1,049)	Aucun ajustement posologique requis

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,978 (0,887; 1,078)	0,986 (0,957; 1,017)	Aucun ajustement posologique requis
Acide méfénamique (250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	1,13 (1,03; 1,24)	1,51 (1,44; 1,58)	Aucun ajustement posologique requis
Anti-infectieux				
Rifampine (600 mg une fois par jour pendant 6 jours)**	10 mg	0,931 (0,779; 1,112)	0,780 (0,731; 0,832)	Aucun ajustement posologique requis

* Dose unique, sauf indication contraire.

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

[†] ASC = ASC_(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC_(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** La quantité moyenne de glucose excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration de la dapagliflozine seule (51 g) n'a pas été altérée de façon marquée lorsque la dapagliflozine a été administrée en concomitance avec la rifampine (45 g).

Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments

Dans les études menées chez des sujets sains, comme il est décrit ci-dessous, la dapagliflozine n'a pas altéré la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 10).

Tableau 10 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,953 (0,866; 1,049)	1,001 (0,933; 1,075)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0,93 (0,75; 1,15)	1,00 (0,90; 1,13)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,887 (0,807; 0,974)	1,012 (0,985; 1,040)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,043 (0,905; 1,201)	1,132 (0,996; 1,287)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	0,99 (0,95; 1,04)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)**	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,132 (0,979; 1,310)	1,132 (0,985; 1,302)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,938 (0,762; 1,156)	1,046 (0,850; 1,286)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,936 (0,816; 1,073)	1,193 (1,018; 1,399)	Aucun ajustement posologique requis

Tableau 10 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C _{max}	ASC [†]	
Digoxine (0,25 mg)	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	0,990 (0,843; 1,162)	1,002 (0,860; 1,167)	Aucun ajustement posologique requis
Warfarine (25 mg)***	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	S-warfarine		Aucun ajustement posologique requis
		1,030 (0,994; 1,124)	1,068 (1,002; 1,138)	
		R-warfarine		
		1,057 (0,977; 1,145)	1,079 (1,030; 1,130)	

* Dose unique, sauf indication contraire.

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC_(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC_(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** L'administration concomitante de dapagliflozine n'a pas altéré de manière significative les réponses pharmacodynamiques à l'état d'équilibre (excrétion urinaire de sodium, volume urinaire) au bumétanide chez les sujets sains.

*** La dapagliflozine n'a pas non plus altéré l'activité anticoagulante de la warfarine, mesurée par le temps de Quick (rapport international normalisé [RIN]).

Diurétiques : La dapagliflozine pourrait accroître l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chlorhydrate de metformine

Glyburide : Dans une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de glyburide n'a entraîné aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la metformine. On a observé des baisses très variables de l'ASC et de la C_{max} du glyburide. Le fait que l'étude portait sur l'administration d'une dose unique et le manque de corrélation entre les taux sanguins de glyburide et les effets pharmacodynamiques rendent la signification clinique de cette interaction incertaine.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une hausse de 22 % des C_{\max} plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des baisses respectives de 31 % et de 12 % de la C_{\max} et de l'ASC du furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie terminale du furosémide a baissé de 32 %, sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des hausses respectives de 20 et de 9 % de la C_{\max} plasmatique et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans modification du T_{\max} et de la demi-vie de ce produit. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport dans les tubes urinaires. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'ajuster avec soin la dose de metformine ou de l'autre agent pris simultanément chez les patients qui prennent des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire.

Anticoagulants : Une hausse de 20 % du taux d'élimination du phenprocoumon, un anticoagulant, a été signalée lorsque ce dernier est administré en concomitance avec la metformine. Par conséquent, les patients qui reçoivent du phenprocoumon ou d'autres anticoagulants anti-vitamine K devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque les deux types de médicaments sont administrés en concomitance. Dans de tels cas, une hausse importante du temps de Quick peut survenir à l'arrêt du traitement par XIGDUO, entraînant ainsi une hausse du risque d'hémorragie.

Autres médicaments : D'autres médicaments tendent à causer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques, l'isoniazide et les bêta₂-agonistes. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et la metformine afin de préserver l'équilibre glycémique.

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur capacité à diminuer la fonction rénale.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas fait l'objet d'études (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique).

Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Dapagliflozine

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

La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée étant donné que le 1,5-AG n'est pas fiable dans l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il faut utiliser d'autres méthodes pour mesurer l'équilibre glycémique.

Chlorhydrate de metformine

Des épreuves d'imagerie avec injection de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets du médicament sur le style de vie

L'effet du tabagisme, du régime alimentaire et de l'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas fait l'objet d'études particulières.

Il faut conseiller au patient qui reçoit XIGDUO d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir CONTRE-INDICATIONS). Le risque d'acidose lactique est

accru au cours d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Par conséquent, XIGDUO est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

Les effets de XIGDUO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devraient être avertis du risque élevé d'effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire, tels que les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsque XIGDUO est utilisé comme traitement d'appoint à l'insuline.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) : Lorsque la dapagliflozine est utilisée en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une dose d'insuline moins élevée peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée de XIGDUO est d'un comprimé deux fois par jour avec des aliments. Chaque comprimé contient une association à dose fixe de dapagliflozine et de metformine. Les patients qui passent de comprimés séparés de dapagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg) et de metformine à XIGDUO devraient recevoir la même dose quotidienne de dapagliflozine et de metformine ou, dans le cas de la metformine, la dose appropriée qui s'en approche le plus. La dose quotidienne maximale recommandée est de 10 mg de dapagliflozine et 2000 mg de metformine.

XIGDUO est offert dans les concentrations suivantes :

- 5 mg de dapagliflozine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 5 mg de dapagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de XIGDUO n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, XIGDUO ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : XIGDUO doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit, car la metformine est éliminée en partie par le rein et les patients âgés sont plus susceptibles de présenter un déclin de la fonction rénale et, par conséquent, de présenter une acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Insuffisance rénale : L'efficacité de XIGDUO dépend de la fonction rénale. L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant la mise en route du traitement par XIGDUO et périodiquement par la suite. Le traitement par XIGDUO doit être interrompu lorsque la créatininémie excède la limite supérieure de la normale (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique : XIGDUO n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS). L'exposition à la dapagliflozine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique). La prise de metformine par des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de XIGDUO, il doit attendre de prendre sa dose suivante à l'heure habituelle. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose de XIGDUO au cours d'une même journée.

SURDOSAGE

Dapagliflozine

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'études.

Chlorhydrate de metformine

Les renseignements disponibles concernant le traitement d'une surdose massive de chlorhydrate de metformine sont très limités. On s'attend à ce que des effets indésirables plus intenses surviennent, y compris gêne épigastrique, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Si ces symptômes persistent, l'acidose lactique doit être exclue. Le médicament doit être retiré et des soins de soutien adéquats doivent être instaurés.

Des cas de surdose de chlorhydrate de metformine se sont produits, notamment l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a été établi. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32 % des cas de surdose de metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique). La metformine est dialysable et sa clairance peut atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour l'élimination du médicament accumulé lorsqu'on soupçonne une surdose de metformine.

<p>Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.</p>

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

XIGDUO associe deux agents antihyperglycémiant dotés de modes d'action complémentaires afin d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : la dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui améliore l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine (glycosurie).

Le SGLT2 est sélectivement exprimé dans le rein. Le SGLT2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine. La quantité de glucose retirée par le rein par ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'altère pas la production de glucose endogène normale en réponse à une hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline.

L'excrétion de glucose dans l'urine (glycosurie) provoquée par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et à une réduction du poids. L'inhibition du transport conjoint du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse et à une natriurèse transitoire.

La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et elle est plus de 1400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans le tube digestif.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides produisant un effet antihyperglycémiant qui ne peut être observé que chez l'humain ou l'animal diabétique et seulement lorsqu'il y a sécrétion d'insuline. Aux doses thérapeutiques, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule chez l'humain ou l'animal non diabétique, sauf si l'on emploie une dose presque létale. La metformine n'a aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Le mode d'action de la metformine n'est pas entièrement compris.

On a émis l'hypothèse que la metformine potentialisait l'effet de l'insuline ou en augmentait l'effet sur les récepteurs périphériques. Cette sensibilité accrue semble découler d'une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur la membrane cellulaire.

Pharmacodynamie

Dapagliflozine

Une augmentation de la quantité de glucose excrétée dans l'urine a été observée chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 après l'administration de la dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour ont été excrétés dans l'urine (ce qui correspond à 280 kcal/jour) pendant 12 semaines à une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour chez des patients atteints de diabète de type 2. Ce taux d'élimination du glucose s'approchait du taux maximal d'excrétion du glucose observé à une dose de 20 mg/jour de dapagliflozine. Des signes indiquant une excrétion soutenue du glucose ont été observés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion de glucose dans l'urine sous dapagliflozine a également entraîné une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire qui se sont maintenues jusqu'à 12 semaines et s'élevaient à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une faible hausse transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas liée à des changements des concentrations sériques de sodium.

L'excrétion d'acide urique dans l'urine a également été augmentée de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une réduction de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, les réductions des concentrations sériques d'acide urique allaient de 18,3 à 48,3 µmol/L (0,33 mg/dL à 0,87 mg/dL).

Électrophysiologie cardiaque : Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et témoin positif, avec répartition aléatoire et permutation, l'administration par voie orale de doses uniques de 20 et de 150 mg de dapagliflozine n'a pas été associée à des effets significatifs sur le plan clinique ou statistique sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé (n = 36).

Pharmacocinétique

Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés XIGDUO avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés dans des comprimés distincts chez des sujets sains à jeun ou non.

Les formes posologiques de XIGDUO (c.-à-d. 5 mg/850 mg et 5 mg/1000 mg de dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) sont formulées de manière proportionnelle.

Absorption

Dapagliflozine

La dapagliflozine a été absorbée rapidement et efficacement après l'administration par voie orale et elle peut être administrée avec ou sans aliments. Les moyennes géométriques de la C_{\max} et de l'ASC τ à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration quotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng.h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{\max}) étaient habituellement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à des sujets à jeun. La C_{\max} et l'ASC ont augmenté en proportion de la dose. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. Chez le sujet sain, les aliments ont un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine. L'administration avec un repas riche en matières grasses a fait diminuer la C_{\max} de la dapagliflozine dans une proportion allant jusqu'à 50 % et a allongé le T_{\max} d'environ 1 heure, mais n'a pas altéré l'ASC comparativement à l'administration à jeun. Ces variations ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur 6 heures.

Distribution

Dapagliflozine

La dapagliflozine est liée à des protéines dans une proportion d'environ 91 %. La liaison aux protéines n'était pas altérée en présence de différents états pathologiques (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique).

Chlorhydrate de metformine

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment de distribution secondaire. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 litres.

Métabolisme

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un C-glucoside, ce qui signifie que la composante aglycone est attachée au glucose par une liaison carbone-carbone, lui conférant ainsi une stabilité à l'égard des glucosidases. La demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique terminale moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg de dapagliflozine à des sujets en bonne santé. La dapagliflozine est largement métabolisée,

principalement en 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Après l'administration d'une dose de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C , 61 % de la dose est retrouvée sous la forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine; ce dernier constituait le principal dérivé du médicament dans le plasma humain, représentant 42 % (d'après l'ASC_[0-12 h]) de la radioactivité plasmatique totale, ce qui est comparable à la contribution de 39 % de la molécule mère. Selon l'ASC, aucun autre métabolite ne représentait plus de 5 % de la radioactivité plasmatique totale aux différents temps d'évaluation. Ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ni les autres métabolites ne contribuent aux effets hypoglycémisants. La formation de 3-O-glucuronide de dapagliflozine fait intervenir l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins; le métabolisme par le cytochrome P constitue une voie mineure d'élimination chez l'humain.

Chlorhydrate de metformine

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre varie entre 1 et 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion

Dapagliflozine

La dapagliflozine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion urinaire; seule une fraction de dapagliflozine inférieure à 2 % est excrétée sous forme inchangée. Après l'administration de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C , 96 % de la dose a été récupérée, soit 75 % dans l'urine et 21 % dans les fèces. Dans ce dernier cas, environ 15 % de la dose a été excrétée en tant que molécule mère.

Chlorhydrate de metformine

La clairance urinaire du médicament est élevée, d'environ 450 mL/min. L'élimination initiale de metformine est rapide; la demi-vie varie entre 1,7 et 3 heures. La phase d'élimination terminale représentant environ 4 à 5 % de la dose absorbée est lente; la demi-vie est de 9 à 17 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et adolescents (< 18 ans)

Dapagliflozine

XIGDUO est contre-indiqué dans cette population de patients. Aucune étude n'a été menée chez l'enfant ou l'adolescent.

Âge

Dapagliflozine

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. L'effet de l'âge (sujets jeunes : ≥ 18 à < 40 ans [n = 105] et sujets âgés : ≥ 65 ans [n = 224]) a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population et comparé à la situation chez des patients âgés de ≥ 40 à < 65 ans en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. On a estimé que l'exposition générale moyenne à la dapagliflozine (ASC) était de 10,4 % moins élevée chez les patients jeunes que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 87,9 à 92,2 %) et de 25 % plus élevée chez les patients âgés que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 123 à 129 %). Ces différences dans l'exposition générale ont été considérées comme dénuées d'importance clinique.

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes.

Sexe

Dapagliflozine

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du sexe. Le sexe a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. On a estimé que l'ASC moyenne de la dapagliflozine chez les femmes (n = 619) dépassait de 22 % celle des hommes (n = 634) (IC à 90 % : 117 à 124).

Race

Dapagliflozine

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de la race. La race (blanche, noire ou asiatique) a été évaluée à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. Les différences entre ces races au chapitre de l'exposition générale étaient faibles. Il n'y avait pas de différence dans l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine entre les sujets de race blanche (n = 1147) et les sujets asiatiques (n = 47) (IC à 90 % : 3,7 % plus faible, 1 % plus élevée). Comparativement aux sujets de race blanche, l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine était de 4,9 % inférieure chez les sujets de race noire (n = 43) (IC à 90% : 7,7 % plus faible, 3,7 % plus faible).

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine selon la race n'a été effectuée.

Poids corporel

Dapagliflozine

Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du poids. Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients a permis d'estimer que l'exposition générale chez les sujets de poids corporel élevé (≥ 120 kg, $n = 91$) correspondait à 78,3 % (IC à 90 % : 78,2 à 83,2 %) de celle observée chez les sujets de référence ayant un poids corporel se situant entre 75 et 100 kg. On ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de poids corporel élevé (≥ 120 kg) atteints de diabète de type 2.

Les sujets de faible poids corporel (< 50 kg) n'étaient pas bien représentés dans les études réalisées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisées dans l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, les expositions générales à la dapagliflozine ont été simulées avec un nombre élevé de sujets. On a estimé que les expositions générales moyennes simulées à la dapagliflozine étaient de 29 % plus élevées chez les sujets de faible poids corporel que chez les sujets du groupe de référence pour le poids corporel. À la lumière de ces observations, on ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg) atteints de diabète de type 2.

Insuffisance rénale

XIGDUO est contre-indiqué chez les patients dont la créatininémie excède la limite supérieure de la normale ou dont la fonction rénale est inconnue (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dapagliflozine

À l'état d'équilibre (dapagliflozine à 20 mg une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (selon la clairance de l'iohexol) avaient une exposition générale moyenne à la dapagliflozine de 32 %, 60 % et 87 % plus élevée, respectivement, que les patients atteints de diabète de type 2 dont la fonction rénale était normale. Une exposition générale plus élevée à la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale ne s'est pas traduite par une élimination rénale du glucose ou une excrétion cumulative totale de glucose proportionnellement plus élevées. L'élimination rénale du glucose et l'excrétion de glucose sur 24 heures étaient plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. À l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures était très

dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont été excrétés par les patients atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les groupes d'insuffisance rénale ou comparativement aux sujets sains. L'incidence de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

XIGDUO est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dapagliflozine

Une étude de pharmacologie clinique portant sur une dose unique (10 mg) de dapagliflozine a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) et des témoins sains appariés. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et les sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 12 % et de 36 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 40 % et de 67 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude de la pharmacocinétique de la metformine n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C).

PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Garder hors de la vue et de la portée des enfants dans un lieu sûr.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) est offert en comprimés à libération immédiate pour administration orale contenant de la dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté et du chlorhydrate de metformine dans les teneurs suivantes :

XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) dosé à 5 mg/850 mg est offert en comprimés bruns, ovales, biconvexes et pelliculés. Chaque comprimé porte l'inscription gravée en creux « 5/850 » sur une face et « 1067 » sur l'autre.

XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) dosé à 5 mg/1000 mg est offert en comprimés jaunes, ovales, biconvexes et pelliculés. Chaque comprimé porte l'inscription gravée en creux « 5/1000 » sur une face et « 1069 » sur l'autre.

Les comprimés XIGDUO sont présentés en plaquettes de 10 dans des boîtes de 60 pour les deux teneurs.

Chaque boîte de XIGDUO contient une notice où figurent les renseignements destinés aux patients.

Composition

XIGDUO est offert en comprimés pelliculés pour administration orale contenant l'équivalent de 5 mg de dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté et 850 mg ou 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé XIGDUO pelliculé contient également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium (extragranulaire), glycolate d'amidon sodique.

L'enrobage des comprimés à 5 mg/850 mg contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, macrogol/polyéthylèneglycol 3350, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

L'enrobage des comprimés à 5 mg/1000 mg contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, macrogol/polyéthylèneglycol 3350, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.

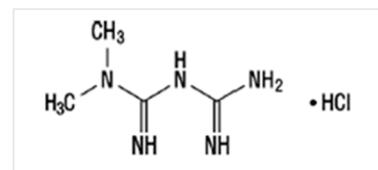
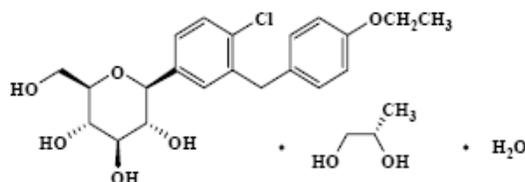
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Propanediol de dapagliflozine monohydraté	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	Composé formé de (1S)-1,5-anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl}-D-glucitol, de (2S)-1,2-propanediol et d'un hydrate (1:1:1)	chlorhydrate de N,N-diméthylebiguanide ou chlorhydrate de diamide N,N-diméthylimidodicarbonimidique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$ 502,98; 408,87 (dapagliflozine)	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165,63

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le propanediol de dapagliflozine est une poudre cristalline non hygroscopique de couleur blanche ou blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile et très soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol et le tétrahydrofurane.

Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est soluble dans l'eau et soluble à 95 % dans l'éthanol. Il est pratiquement insoluble dans l'éther et dans le chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Aucune étude clinique n'a été menée sur les comprimés XIGDUO (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine). Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés XIGDUO avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés dans des comprimés distincts (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

L'administration concomitante de dapagliflozine et de metformine a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient un équilibre glycémique inadéquat sous metformine seule ou en association avec l'insuline (voir le tableau 11).

Dans le programme de développement clinique de la dapagliflozine, comparativement au placebo ou au traitement témoin, le traitement par la dapagliflozine en association avec de la metformine, de la metformine et du glimépiride, de la metformine et de la sitagliptine ou de la metformine et de l'insuline a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après 2 heures (dans les cas où elle était mesurée) entre le début de l'étude et la semaine 24. Dans toutes les études, y compris les essais de prolongation, la réduction du taux d'HbA_{1c} estimative et ajustée pour tenir compte du placebo s'est maintenue jusqu'à 104 semaines. Des réductions du taux d'HbA_{1c} ont été observées dans différents sous-groupes, y compris ceux formés selon le sexe, l'âge, la race, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle (IMC) au départ. De plus, les patients traités par la dapagliflozine ont obtenu de plus fortes réductions du taux d'HbA_{1c} que les patients recevant un placebo ou le traitement témoin chez les sujets dont le taux d'HbA_{1c} initial était égal ou supérieur à 9 %.

Une vaste étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les issues CV chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie. Le traitement par la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie.

Aspects démographiques et plan de l'étude

Tableau 11 **Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication**

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
Ajout à la metformine en traitement d'association				
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ¹	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg/jour Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	135 - 137/ 409/ 546 409/(CD)	53,9	53/47
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ⁷	2 groupes : dose de dapagliflozine ajustée de 2,5, 5 ou 10 mg ou dose de glipizide ajustée de 5, 10 ou 20 mg Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg Voie orale, 52 semaines + 52 semaines	406 - 408/ 406/ 814 (CD)	58,4	55/45

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N par groupe/ N traité par la dapagliflozine/ total	Âge moyen	Sexe (% H/F)
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ⁸	4 groupes : dapagliflozine à 2,5 mg 2 f.p.j., à 5 mg 2 f.p.j., à 10 mg 1 f.p.j. ou placebo Traitement de fond : metformine ≥ 1500 mg/jour Voie orale, 16 semaines	99-101/ 298 399	57,7	45/55
Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association				
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg et une sulfonylurée (à la dose maximale tolérée et ≥ 50 % de la dose maximale recommandée) Voie orale, 24 semaines + 28 semaines	109/ 109/ 218 (CD)	61,0	49/51
Ajout à la sitagliptine et à la metformine en traitement d'association				
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ⁶	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : sitagliptine à 100 mg/jour (+/- metformine à ≥ 1500 mg) Voie orale, 24 semaines + 24 semaines	225 – 226/ 225/ 451 (CD)	55,0	55/45
Ajout à l'insuline en traitement d'association				
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ¹⁰	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : insuline à ≥ 30 UI/jour ± 2 ADO au maximum Dans la phase de LD, augmentation forcée de la dose de dapagliflozine, de 5 à 10 mg Voie orale, 24 semaines + 24 semaines + 56 semaines	196 - 212/ 610/ 807 (CD)	59,3	48/52
Issues cardiovasculaires de la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2				
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo ¹¹	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Voie orale, période moyenne de suivi de 4,1 ans	8578 - 8582/ 8582/ 17 160	63,9	63/37

LD = longue durée; ADO = antidiabétique oral; CD = courte durée

Résultats des études

Ajout à la metformine en traitement d'association

Une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10 %). Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 2 semaines sous placebo. Après cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu de la dapagliflozine à 2,5 mg, de la dapagliflozine à 5 mg, de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà.

Comme l'indique le tableau 12, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel ont été observées par rapport au placebo à la semaine 24 avec la dapagliflozine à 10 mg et se sont maintenues à long terme.

Dapagliflozine deux fois par jour en traitement d'appoint à la metformine

Des patients atteints de diabète de type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % et ≤ 10 %) sous metformine en monothérapie ont été répartis au hasard dans cette étude contrôlée par placebo de 16 semaines visant à évaluer la dapagliflozine à 2,5 mg deux fois par jour et à 5 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 4 semaines sous placebo pour recevoir de la dapagliflozine à 5 mg, de la dapagliflozine à 2,5 mg ou un placebo deux fois par jour. Les résultats des études portant sur la dapagliflozine à 5 mg ou un placebo deux fois par jour sont résumés au tableau 12.

Tableau 12 Résultats des études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine en traitement d'association avec la metformine pendant une période allant jusqu'à 24 semaines

Paramètre d'efficacité	Étude D1691C00003 (étude de 16 semaines)		Étude MB102014 (étude de 24 semaines)	
	Dapagliflozine à 5 mg 2 f.p.j. + metformine n = 99 [†]	Placebo 2 f.p.j. + metformine n = 101 [†]	Dapagliflozine à 10 mg + metformine n = 135 [†]	Placebo + metformine n = 137 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur de départ (moyenne)	7,79	7,94	7,92	8,11
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,65	-0,30	-0,84	-0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,35 [§] (-0,52; -0,18)		-0,54 [§] (-0,74; -0,34)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	38,2 [¶]	21,4	40,6 [¶]	25,9
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur de départ (moyenne)	8,63	8,77	8,7	9,2
Variation à la semaine 16/24 par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,42	-0,58	-1,3	-0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,85 [§] (-1,19; -0,51)		-1,0 [§] (-1,4; -0,6)	
Poids corporel (kg)				
Valeur de départ (moyenne)	93,62	88,82	86,28	87,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,74	-0,86	-2,86	-0,89
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,88 [#] (-2,52; -1,24)		-1,97 [§] (-2,63; -1,31)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

[†] Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] valeur p < 0,0001 vs placebo + metformine.

[¶] valeur p < 0,05 vs placebo + metformine.

[#] La variation absolue du poids corporel en kg a été analysée avec une valeur p nominale (valeur p < 0,001).

Ajout à la metformine en traitement d'association - Étude contrôlée par un agent actif, le glipizide

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} > 6,5% et ≤ 10 %) ont été répartis au hasard dans une étude de non-infériorité à double insu et contrôlée par le glipizide d'une durée de 52 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo pour recevoir du glipizide ou de la dapagliflozine (5 mg ou 2,5 mg, respectivement) et dont la dose a été augmentée sur une période de 18 semaines jusqu'à l'effet glycémique optimal (glycémie à jeun < 110 mg/dL, < 6,1 mmol/L) ou jusqu'à la dose maximale (jusqu'à 20 mg de glipizide et jusqu'à 10 mg de dapagliflozine) tolérée par les patients. Par la suite, les doses sont demeurées constantes, à l'exception de réductions pour prévenir l'hypoglycémie.

À la fin de la période d'ajustement posologique, 87 % des patients traités par la dapagliflozine avaient reçu la dose maximale de l'étude (10 mg), comparativement à 73 % des patients traités avec le glipizide (20 mg). Comme l'indique le tableau 13, le traitement par la dapagliflozine a entraîné des réductions du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ semblables à celles observées avec le glipizide (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,35 %). Des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du poids corporel ont été observées sous dapagliflozine comparativement au glipizide.

Tableau 13 Résultats à la semaine 52 (RADO^{*}) d'une étude contrôlée par agent actif comparant la dapagliflozine au glipizide en traitement d'appoint à la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine + metformine n = 400 [†]	Glipizide + metformine n = 401 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur de départ (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,52	-0,52
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée [‡])	0,00 [¶]	
(IC à 95 %)	(-0,11; 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-3,22	1,44
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée [‡])	-4,65 [§]	
(IC à 95 %)	(-5,14; -4,17)	

* RADO : report en aval de la dernière observation

- † Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.
- ‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.
- § valeur $p < 0,0001$.
- ¶ non inférieur au glipizide + metformine.

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} $\geq 7\%$ et $\leq 10,5\%$) ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée. Des patients qui recevaient une dose stable de metformine (préparation à libération immédiate ou prolongée) de ≥ 1500 mg/jour plus la dose maximale tolérée, qui devait être au moins la moitié de la dose maximale, d'une sulfonylurée pendant au moins 8 semaines avant le recrutement ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo après une période préliminaire de 8 semaines sous placebo. L'ajustement de la dose de la dapagliflozine ou de metformine n'était pas permis durant la période de traitement de 24 semaines. La réduction de la dose de sulfonylurée était permise pour prévenir l'hypoglycémie durant la période de traitement; aucune augmentation de la dose de sulfonylurée n'était autorisée.

Comme l'indique le tableau 14, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg en association avec la metformine et une sulfonylurée a procuré des réductions significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24, qui se sont maintenues à long terme. À la semaine 8, des variations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS, mm Hg) de -4,0 et de -0,3 ont été observées sous la dapagliflozine à 10 mg et sous placebo, respectivement ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 14 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]	Placebo + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur moyenne au départ	8,08	8,24
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée ^{‡,¶})	-0,86	-0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée ^{‡,¶}) (IC à 95 %)	-0,69 [§] (-0,89; -0,49)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	31,8 [§]	11,1

Tableau 14 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]	Placebo + metformine + sulfonylurée n = 108 [†]
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur moyenne au départ	9,3	10,0
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée [‡])	-1,9	-0,04
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,86 [§] (-2,4; -1,3)	
Poids corporel (kg)		
Valeur moyenne au départ	88,57	90,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,65	-0,58
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,07 [§] (-2,79; -1,35)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle d'analyse de la covariance.

^{‡‡} Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ selon un modèle longitudinal de mesures répétées.

[§] Valeur p < 0,0001 vs placebo.

Ajout à la sitagliptine en traitement d'association ou en association à la metformine

Au total, 452 patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10 % à la randomisation), qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur ou qui avaient été traités à l'admission avec la metformine ou la sitagliptine seule ou en association, ont participé à une étude contrôlée par placebo de 24 semaines suivie d'une période de prolongation de 24 semaines.

Les patients ont été stratifiés selon leur utilisation de metformine comme traitement de fond (≥ 1500 mg/jour) et ont été répartis au hasard dans chaque strate pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ou un placebo et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour. L'analyse de la strate traitée par la sitagliptine et la metformine (n = 113 patients recevant la dapagliflozine à 10 mg en association avec la sitagliptine et la metformine; n = 113 patients recevant un placebo en association avec la sitagliptine et la metformine) comptait 226 patients. On a procédé à une analyse des paramètres d'évaluation

pour la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo pour la strate recevant la sitagliptine et la metformine.

Comme l'indique le tableau 15, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg pour la strate sitagliptine avec metformine a procuré des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24.

Tableau 15 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la sitagliptine avec metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + metformine n = 113 [†]	Placebo + sitagliptine + metformine n = 113 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)	n = 113	n = 113
Valeur moyenne au départ	7,80	7,87
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,43	-0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,40 [§] (-0,58; -0,23)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 112	n = 112
Valeur moyenne au départ	9,21	9,14
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée [‡])	-1,45	0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,62 [§] (-2,11; -1,13)	
Poids corporel (kg)	n = 113	n = 113
Valeur moyenne au départ	93,95	94,17
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,35	-0,47
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,87 [§] (-2,61; -1,13)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ valeur $p < 0,0001$ vs placebo.

Ajout à l'insuline en traitement d'association

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} $\geq 7,5$ % et $\leq 10,5$ %) ont été répartis au hasard dans une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement

d'appoint à l'insuline. Les patients qui suivaient une insulinothérapie stable depuis au moins 8 semaines, avec une dose moyenne d'insuline injectable d'au moins 30 UI par jour, et qui recevaient au maximum deux antidiabétiques oraux ont été répartis au hasard après avoir participé à une période de recrutement de 2 semaines pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, de la dapagliflozine à 5 mg ou de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo en plus de la dose d'insuline et des autres antidiabétiques oraux qu'ils recevaient, le cas échéant. Les patients ont été stratifiés selon la présence ou l'absence de traitement de fond par des antidiabétiques oraux. L'augmentation ou la diminution de la dose d'insuline n'était permise que pendant la phase de traitement chez les patients qui n'atteignaient pas des objectifs glycémiques précis. Les sujets prenant de la metformine devaient recevoir ≥ 1500 mg/jour.

Dans cette étude, 50 % des patients (n = 392) recevaient de l'insuline en monothérapie au départ, tandis que 50 % recevaient un ou deux antidiabétiques oraux en plus de l'insuline. De ces derniers, 80 % (n = 319) recevaient déjà de l'insuline et de la metformine en bithérapie comme traitement de fond. Le nombre de patients recevant d'autres associations d'antidiabétiques oraux était insuffisant aux fins d'évaluation. Par conséquent, l'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée. Dans l'ensemble de l'échantillon de patients, 48 % prenaient de l'insuline à doses variables et de l'insuline basale, 35 % prenaient de l'insuline à doses variables seulement et 17 % prenaient de l'insuline basale. Environ 88 % des patients se sont rendus au terme de 24 semaines. À la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg a entraîné une réduction significative du taux d'HbA_{1c} et de la dose moyenne d'insuline ainsi qu'une réduction significative du poids corporel, comparativement au placebo (tableau 16); l'effet de la dapagliflozine sur le taux d'HbA_{1c} était semblable chez les patients des deux strates.

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux^{§§}

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + insuline n = 194[†]	Placebo + insuline n = 193[†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur moyenne au départ	8,58	8,46
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,90	-0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,60 [§] (-0,74; -0,45)	
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur moyenne au départ	9,6	9,4
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,2	0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,4 [§] (-1,9; -0,9)	
Poids corporel (kg)		

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux^{§§}

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + insuline n = 194 [†]	Placebo + insuline n = 193 [†]
Valeur moyenne au départ	94,63	94,21
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-1,67	0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,68 [§] (-2,19; -1,18)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le traitement de secours pour les patients qui en ont reçu un).

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] valeur p < 0,0001 versus placebo.

^{§§} L'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée.

Issues cardiovasculaires chez des patients atteints de diabète de type 2

L'étude DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et dictée par les événements visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport à celui du placebo sur les issues CV lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond actuel chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie. L'évaluation devait se faire en deux étapes. Premièrement, on a mesuré la non-infériorité entre la dapagliflozine et le placebo en rapport avec le principal critère d'évaluation de l'innocuité composé des décès d'origine CV, des cas d'infarctus du myocarde (IM) et des cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, qui sont appelés des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM). Si une non-infériorité en rapport avec les ECVM était démontrée, l'étude testait ensuite en parallèle la supériorité en rapport avec les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit les ECVM et le critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire².

Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et présentaient soit plusieurs facteurs de risque (au moins deux autres facteurs de risque CV [être âgé de ≥ 55 ans chez les hommes ou de ≥ 60 ans chez les femmes, et au moins un parmi les suivants : dyslipidémie, hypertension

² Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité peuvent être utilisés lorsque l'un ou l'autre de ces critères d'évaluation permet, par ses résultats favorables, de conclure à l'efficacité. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été évalués de façon indépendante et en parallèle. Pour limiter l'erreur de type 1, le risque a été réparti entre les deux principaux critères d'évaluation.

ou tabagisme actuel]) sans n'avoir jamais subi d'événement CV au départ (prévention primaire), soit une maladie CV établie (prévention secondaire). L'étude DECLARE-TIMI 58 a été conçue de manière à assurer l'inclusion d'un large éventail de patients. Les traitements concomitants pour le diabète et l'athérosclérose pouvaient être ajustés à la discrétion des chercheurs, conformément à la norme de soins pour ces maladies.

Sur 17 160 patients répartis au hasard, 10 186 (59,4 %) n'avaient pas de maladie CV établie et 6974 (40,6 %) en avaient une. Au total, 8582 patients ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et 8578, un placebo; les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 4,1 ans. Dans l'étude, 98,5 % des sujets ont participé à celle-ci jusqu'à la fin, le statut vital de 99,3 % des sujets était connu, et 13 181 sujets (76,8 %) prenaient toujours le médicament à l'étude à la fin de celle-ci.

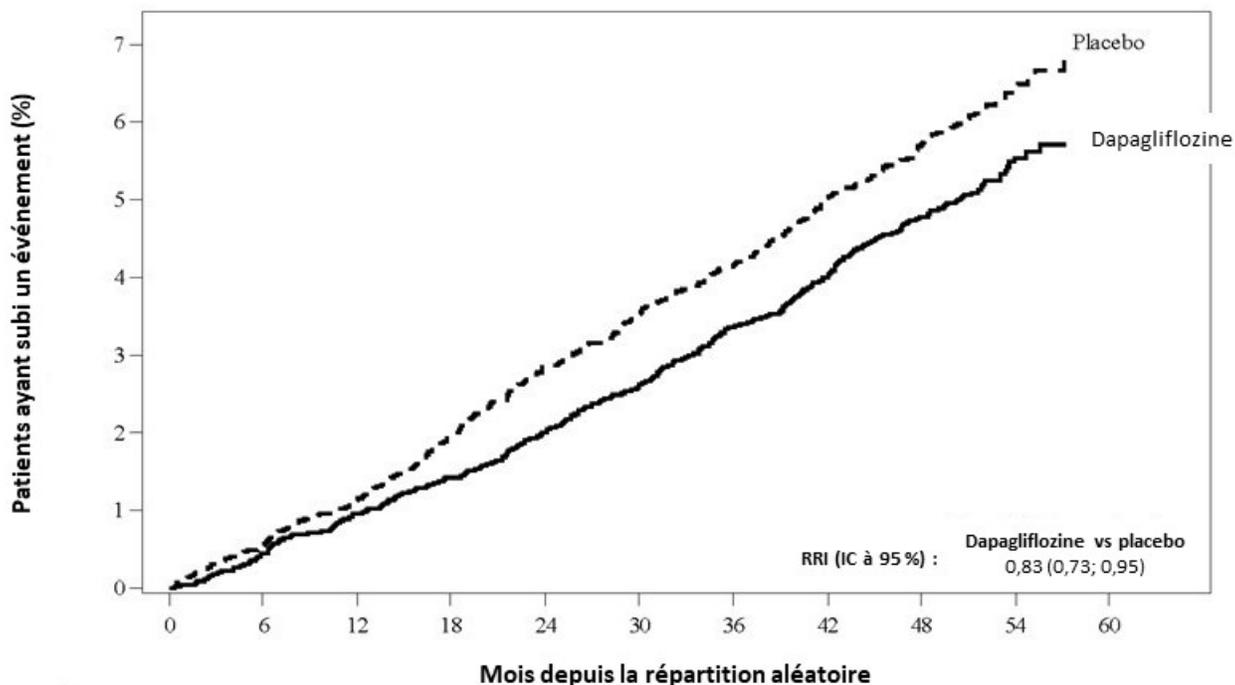
L'âge moyen des patients de l'étude était de 63,9 ans, 37,4 % étaient des femmes, 79,6 % étaient de race blanche, 3,5 % de race noire ou afro-américaine et 13,4 % étaient d'origine asiatique. Environ 46 % des patients traités par la dapagliflozine étaient âgés de 65 ans ou plus et 6,3 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 22,4 % étaient atteints de diabète depuis ≤ 5 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,3 % et l'IMC moyen se montait à 32,0 kg/m². Au départ, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le TFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m², 7,4 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m² et 45,1 % avaient un TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m². Au départ, 30,3 % des patients présentaient une microalbuminurie ou une macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 30 à ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98,1 %) prenaient un ou plusieurs antidiabétiques au départ. Au total, 82,0 % des patients étaient traités par la metformine, 40,9 % par l'insuline, 42,7 % par une sulfonylurée, 16,8 % par un inhibiteur de la DPP-4 et 4,4 % par un agoniste des récepteurs du GLP-1. Environ 81,3 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, 75,0 % par des statines, 61,1 % par des antiplaquettaires, 55,5 % par l'acide acétylsalicylique, 52,6 % par des bêta-bloquants, 34,9 % par des bloqueurs des canaux calciques, 22,0 % par des diurétiques thiazidiques et 10,5 % par des diurétiques de l'anse.

Les résultats ont montré l'innocuité de la dapagliflozine sur le plan CV (évaluée selon une marge de non-infériorité de 1,3 par rapport au placebo pour le critère composé de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC ischémique [ECVM]; test unilatéral, $p < 0,001$).

La dapagliflozine s'est révélée supérieure au placebo dans la réduction de l'incidence du principal critère d'évaluation composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine CV, correspondant à une réduction de 17 % du risque (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,73; 0,95]; $p = 0,005$) (figure 1). Les analyses des composants individuels de ce critère indiquent que la différence dans l'effet du traitement était due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73 [IC à 95 % : 0,61; 0,88]) et qu'il n'y avait pas de différence claire dans les décès d'origine CV (RRI : 0,98 [IC à 95 % : 0,82; 1,17]) (figure 2).

Figure 1

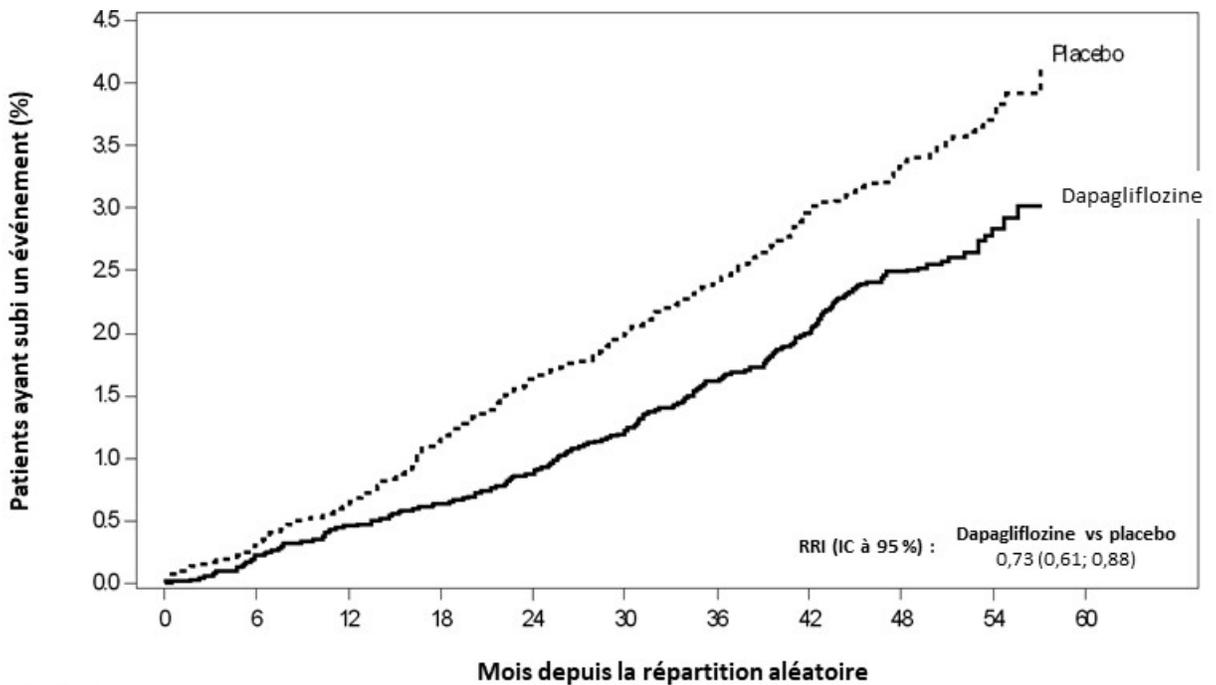
Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire dans l'étude DECLARE-TIMI 58



	Mois depuis la répartition aléatoire										
Patients à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Dapagliflozine :	8582	8517	8415	8322	8224	8110	7970	7497	5445	1626	
Placebo :	8578	8485	8387	8259	8127	8003	7880	7367	5362	1573	

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
 IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Figure 2 Temps écoulé avant la survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude DECLARE-TIMI 58

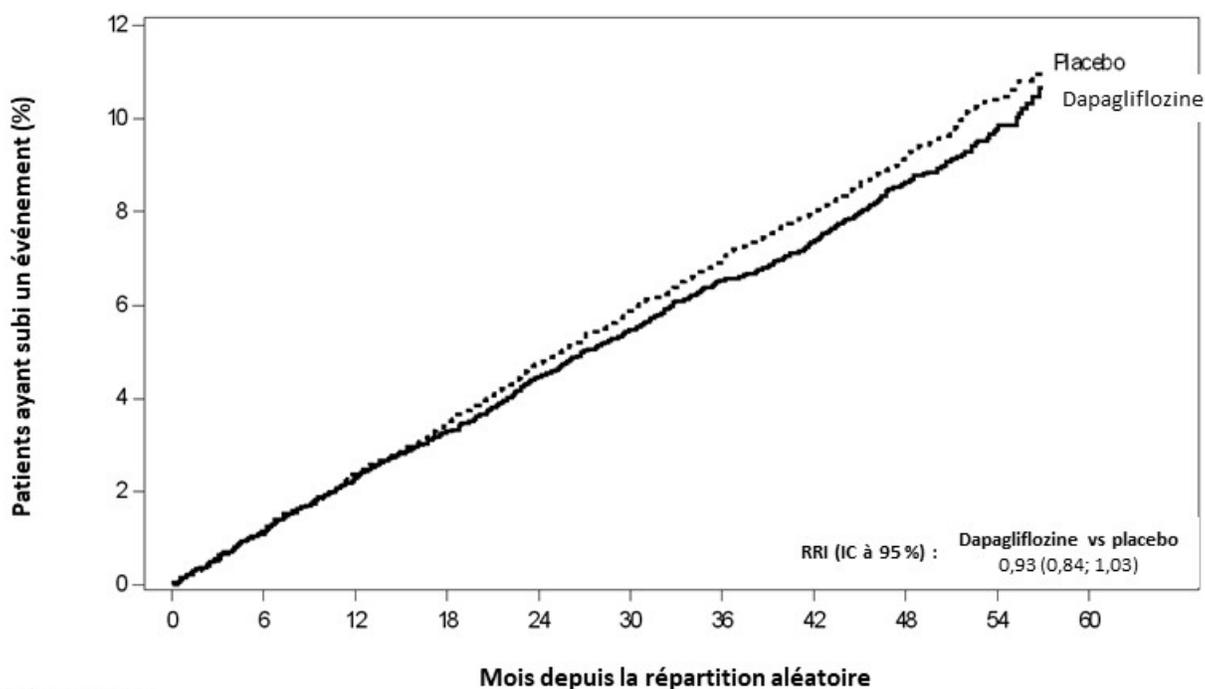


Patients à risque		Mois depuis la répartition aléatoire									
Dapagliflozine :	8582	8509	8403	8315	8218	8101	7965	7489	5439	1626	
Placebo :	8578	8482	8380	8256	8121	7998	7874	7360	5358	1572	

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les ECVM (RRI = 0,93 [IC à 95 % : 0,84; 1,03]; p = 0,172) (figure 3, tableau 17). Les analyses des composants individuels des ECVM indiquent que l'incidence des IM était numériquement plus faible dans le groupe sous dapagliflozine que dans le groupe sous placebo (RRI = 0,89 [IC à 95 % : 0,77; 1,01]), sans aucune différence claire observée pour les décès d'origine CV ou les AVC ischémiques.

Figure 3 Temps écoulé avant la survenue d'un premier ECVM dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Patients à risque

Dapagliflozine :	8582	8466	8303	8166	8017	7873	7708	7237	5225	1548
Placebo :	8578	8433	8281	8129	7969	7805	7649	7137	5158	1501

Le terme *Patients à risque* signifie le nombre de patients à risque au début de la période.
 IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés.

Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés (temps écoulé avant la survenue de la première diminution du TFGe confirmée et soutenue, néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV) et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

Tableau 17 Effets du traitement sur les critères d'évaluation composés* et leurs composants dans l'étude DECLARE

Paramètre d'efficacité	Patients ayant subi un événement, n (%)		RRI (IC à 95 %)†	Valeur p‡
	Dapagliflozine à 10 mg n = 8582	Placebo n = 8578		
Critère composé : hospitalisation pour IC, décès d'origine CV	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Hospitalisation pour IC§	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	< 0,001
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Critère composé : décès d'origine CV, IM ou AVC ischémique	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Infarctus du myocarde§	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
AVC ischémique§	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Critère d'évaluation rénal composé§§	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	
Mortalité toutes causes confondues	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	

AVC = accident vasculaire cérébral; CV = cardiovasculaire; hospitalisation pour IC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %; IM = infarctus du myocarde; n = nombre de patients; RRI = rapport des risques instantanés; TFG_e = taux de filtration glomérulaire estimé.

* Ensemble d'analyse intégral.

† Le RRI, l'IC et les valeurs p pour chaque paramètre d'efficacité calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox (test de Wald) évaluant le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement, stratifié selon la valeur initiale du risque CV et la présence ou l'absence d'hématurie. Les modalités de traitement étaient prises en compte dans ce modèle.

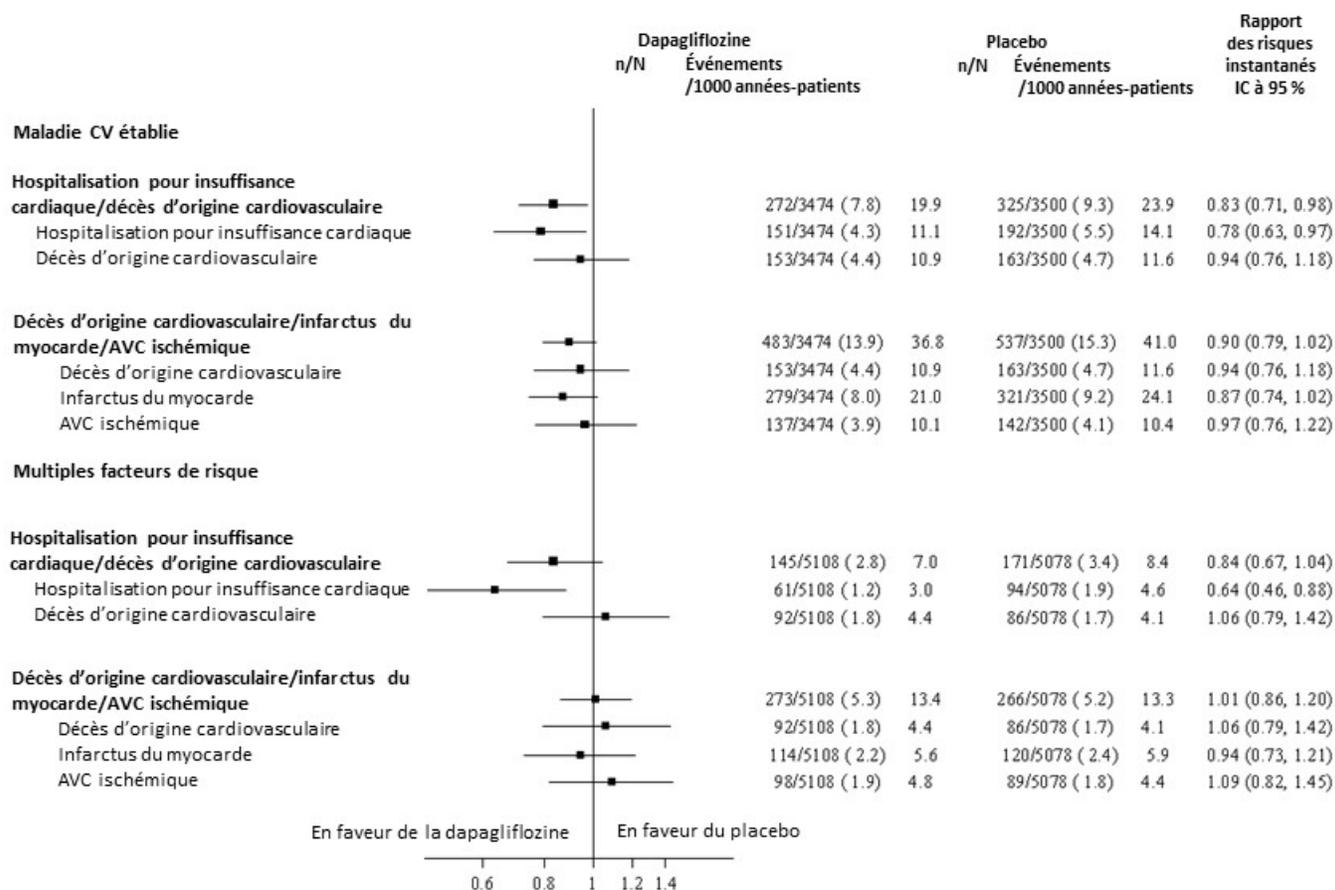
‡ La supériorité par rapport au placebo à l'égard de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine CV et la supériorité par rapport au placebo à l'égard des ECVM ont été vérifiées en parallèle à la suite de la procédure de test fermé au niveau $\alpha = 0,0231$ (valeur bilatérale). Étant donné que le critère composé de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du décès d'origine CV était statistiquement significatif, la valeur α complète a été reprise pour vérifier les ECVM au niveau $\alpha = 0,0462$ (valeur bilatérale). Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

§ Les composants des critères d'évaluation composés étaient des variables exploratoires.

§§ Diminution confirmée et soutenue de ≥ 40 % du TFG_e jusqu'à < 60 mL/min/1,73 m², néphropathie terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, diminution confirmée et soutenue du TFG_e < 15 mL/min/1,73 m²), décès d'origine rénale ou CV.

Les patients de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été stratifiés selon la catégorie de risque CV (facteurs de risque CV ou maladie CV établie). Le bienfait de la dapagliflozine par rapport au placebo dans la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observé chez des patients atteints ou non d'une maladie CV établie (figure 4) et ce bienfait a également été observé dans les principaux sous-groupes formés selon l'âge (> 65 ans et ≥ 65 ans, et < 75 ans et ≥ 75 ans), le sexe, la fonction rénale (TFGe) et la région. On observe une tendance associée à un effet de la dapagliflozine sur les ECVM chez les patients présentant une maladie CV établie au départ et à des résultats neutres chez les patients ayant des facteurs de risque CV (figure 4).

Figure 4 Issues cardiovasculaires chez les patients atteints ou non d'une maladie CV établie dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement a été analysé au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox.
IC = intervalle de confiance.

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires

Dans deux études contrôlées par placebo de 24 semaines suivies d'une période de prolongation de 80 semaines, 1876 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg (n = 935) ou un placebo (n = 941).

Les patients présentaient une maladie cardiovasculaire établie et un équilibre glycémique inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 % et ≤ 10,0 %), malgré un traitement stable par des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Quatre-vingt-seize pour cent des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg étaient atteints d'hypertension au départ et les événements cardiovasculaires admissibles les plus fréquents étaient la coronaropathie (76 %) et l'AVC (20 %). Environ 19 % des patients ont reçu des diurétiques de l'anse pendant les études et 14 % présentaient une insuffisance cardiaque congestive (classe III de la NYHA chez 1 %). Environ 37 % des patients ont reçu de la metformine et un antidiabétique oral additionnel (sulfonylurée, thiazolidinedione, inhibiteur de la DPP-4 ou autre antidiabétique oral avec ou sans insuline au début de l'étude), 38 % ont reçu de l'insuline et au moins un antidiabétique oral et 18 % ont reçu de l'insuline seule.

Dans les deux études, à la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg a produit une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (tableau 18). Des réductions significatives du poids corporel et de la TAS en position assise ont également été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo. Dans les deux études, les réductions du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel se sont généralement maintenues jusqu'aux semaines 52 et 104.

Tableau 18 Résultats à la semaine 24 (RADO*) de deux études contrôlées par placebo comparant la dapagliflozine à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

Paramètre d'efficacité	Étude D1690C00018		Étude D1690C00019	
	Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel n = 455 [†]	Placebo + traitement habituel n = 459 [†]	Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel n = 480 [†]	Placebo + traitement habituel n = 482 [†]
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur moyenne au départ	8,18	8,08	8,04	8,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-0,38	0,08	-0,33	0,07
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-0,46 [§] (-0,56; -0,37)		-0,40 [§] (-0,50; -0,30)	

Tableau 18 Résultats à la semaine 24 (RADO*) de deux études contrôlées par placebo comparant la dapagliflozine à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

Paramètre d'efficacité	Étude D1690C00018		Étude D1690C00019	
	Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel n = 455 [†]	Placebo + traitement habituel n = 459 [†]	Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel n = 480 [†]	Placebo + traitement habituel n = 482 [†]
Poids corporel (kg)				
Valeur moyenne au départ	92,63	93,59	94,53	93,22
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,56	-0,30	-2,53	-0,61
Écart par rapport au placebo (valeur ajustée en % [‡]) (IC à 95 %)	-2,27 [§] (-2,64; -1,89)		-1,93 [§] (-2,31; -1,54)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

[§] valeur p < 0,0001.

Tension artérielle

À la semaine 24, dans 11 études cliniques, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg a réduit la tension artérielle systolique corrigée selon le placebo en moyenne de -1,3 à -5,3 mm Hg par rapport au départ dans toutes les études portant sur la monothérapie et toutes les études contrôlées par placebo sur les traitements d'association.

Densité minérale osseuse et composition corporelle des patients atteints de diabète de type 2²

Une étude de 24 semaines effectuée chez 182 sujets diabétiques et dans laquelle la composition corporelle a été évaluée par absorptiométrie à rayons X en biénergie (DEXA) a montré des réductions sous dapagliflozine à 10 mg + metformine comparativement au placebo + metformine du poids corporel et de la masse grasse plutôt qu'une diminution de la masse maigre ou une perte liquidienne; une interaction importante a été constatée entre le sexe et la perte de poids, celle-ci étant plus marquée chez les hommes que chez les femmes.

Comparativement au traitement par le placebo + metformine, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg + metformine a été associé à une diminution numérique du tissu adipeux viscéral (voir le tableau 19).

Dans une prolongation de cette étude jusqu'à la semaine 102, aucune variation de la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire, le col du fémur ou la hanche totale n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe de traitement (diminution moyenne < 0,5 % par rapport au départ dans toutes les régions anatomiques).

Tableau 19 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) de la dapagliflozine en association avec de la metformine sur le poids corporel chez des sujets atteints de diabète de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée par la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine n = 89 [†]	Placebo + metformine n = 91 [†]
Poids corporel total (kg)		
Valeur moyenne au départ	92,06	90,91
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	89,06	90,01
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,96	-0,88
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,08 ^β (-2,84; -1,31)	
Sexe		
Hommes	n = 49	n = 51
Valeur moyenne au départ	98,09	95,89
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	94,40	95,01
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-3,56	-0,80
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-2,76 [§] (-3,78; -1,74)	
Femmes	n = 40	n = 40
Valeur moyenne au départ	84,68	84,56
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	82,52	83,63
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,28	-1,06
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,22 [§] (-2,36; -0,08)	
Masse grasse du corps (kg)		
Valeur moyenne au départ	33,56	33,08
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	31,29	32,32
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée [‡])	-2,22	-0,74
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡]) (IC à 95 %)	-1,48 ^β (-2,22; -0,74)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

[†] Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

[‡] Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

^β valeur p < 0,0001.

[§] valeur p < 0,0481.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dapagliflozine

Le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) est exprimé sélectivement dans le rein³ et il est responsable de la majeure partie de la réabsorption du glucose filtré à cet endroit. *In vitro*, la dapagliflozine est un puissant inhibiteur compétitif et réversible du SGLT2. La valeur de K_i (constante d'inhibition) de la dapagliflozine pour le SGLT2 humain est de 0,2 nM; sa sélectivité à l'égard du SGLT2 est plus de 3000 fois plus élevée que pour le SGLT1 humain. La dapagliflozine est également hautement sélective pour le SGLT2 par rapport aux transporteurs de glucose par diffusion facilitée GLUT1, GLUT2 et GLUT4. Le principal métabolite humain de la dapagliflozine, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, est 2500 fois moins actif sur le SGLT2 et ne devrait pas exercer d'activité pharmacologique aux doses d'importance clinique. L'administration de la dapagliflozine par voie orale dans les modèles animaux normaux et diabétiques augmente l'excrétion de glucose dans l'urine et le volume urinaire. Dans les modèles animaux du diabète, la dapagliflozine réduit la glycémie et exerce des effets positifs sur la sensibilité à l'insuline et la préservation de la fonction des cellules bêta.

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ six heures. Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au ¹⁴C ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 mcg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiant de la metformine est probablement médiée par l'insuline. La metformine améliore le coefficient d'assimilation du glucose (K) et le coefficient d'efficacité de l'insuline.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une perte des réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense qui sous-tend la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine stimule également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée.

La clairance rénale de la metformine est de 450 mL/min, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le R_f correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogénèse après sa stimulation par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'homme, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Une étude de trois mois sur la toxicité de doses orales répétées a été effectuée chez le rat avec l'association à dose fixe de dapagliflozine et de metformine. Aucune toxicité n'a été observée à des expositions (ASC) de 52 et 1,4 fois la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH) pour la dapagliflozine et la metformine, respectivement. Les résultats non cliniques concordent avec ceux des études menées sur la dapagliflozine et la metformine administrées séparément.

Dapagliflozine

La dapagliflozine s'est révélée d'une faible toxicité aiguë. Les doses létales minimales de dapagliflozine après l'administration orale d'une dose unique étaient de 750 mg/kg chez le rat et de 3000 mg/kg chez la souris.

La dapagliflozine a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des rats pendant une période allant jusqu'à six mois à des doses ≤ 25 mg/kg/jour (jusqu'à 340 fois l'exposition humaine [ASC] à la dose maximale recommandée chez les humains [DMRH] de 10 mg/jour, entraînant une ASC de 0,465 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$), et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des doses ≤ 120 mg/kg/jour (jusqu'à 3300 fois l'exposition à la DMRH). Chez le rat, des lésions rénales (principalement dilatation des tubules corticaux, dilatation des tubules médullaires, dégénérescence, nécrose, minéralisation et hyperplasie réactive et exacerbation de la néphropathie évolutive chronique), une formation accrue d'os trabéculaire et une minéralisation des tissus (associée à l'augmentation de la calcémie) ont été observées à de fortes expositions (≥ 2100 fois la DMRH). Malgré une exposition ≥ 3200 fois l'exposition humaine à la DMRH, aucune toxicité limitant la dose ni effet toxique sur les organes cibles n'ont été mis en évidence dans l'étude de 12 mois chez le chien.

Pouvoir cancérigène

Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat à l'une ou l'autre des doses évaluées dans des études de cancérigénicité de 2 ans. Chez la souris, les doses orales étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et chez le rat, elles étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Les plus fortes doses étudiées chez les souris étaient équivalentes à des multiples d'exposition mesurée par l'ASC d'environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Dans une étude sur l'initiation et la promotion de tumeurs de la vessie d'une durée de 6 mois réalisée chez des rats traités par la dapagliflozine (7 fois la DMRH), les résultats ont montré que la dapagliflozine n'entre en jeu ni dans la promotion ni dans la progression du cancer de la vessie.

Chlorhydrate de metformine

Des études de cancérigénicité de longue durée ont été effectuées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses pouvant atteindre 900 mg/kg/jour et 1500 mg/kg/jour respectivement. Dans les deux cas, ces doses sont environ quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme de metformine, soit 2000 mg, selon les comparaisons des surfaces corporelles. Aucun signe de cancérigénicité liée à la metformine n'a été observé chez les rats mâles et femelles. De même, le pouvoir tumorigène de la metformine semblait être nul chez les rats mâles. En revanche, une incidence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été relevée chez les rates recevant 900 mg/kg/jour.

Pouvoir mutagène

Dapagliflozine

La dapagliflozine a donné des résultats négatifs dans le test de mutagénicité d'Ames et des résultats positifs dans des tests de clastogénicité *in vitro*, mais seulement après activation par la fraction S9 et à des concentrations ≥ 100 $\mu\text{g/mL}$. La dapagliflozine s'est révélée non clastogène *in vivo* dans une série d'études évaluant la formation de micronoyaux ou la réparation de l'ADN chez des rats à des multiples d'exposition > 2100 fois l'exposition humaine à la DMRH. Ces études, ainsi que le fait qu'aucune tumeur n'a été observée dans les études du pouvoir cancérigène chez le rat et la souris, appuient la conclusion que la dapagliflozine ne présente pas de risque de génotoxicité chez les humains.

Chlorhydrate de metformine

La metformine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène selon les tests *in vitro* suivants : test d'Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris) ou test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris ont également été négatifs.

Effet sur la reproduction

Dapagliflozine

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, la dapagliflozine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les mâles ou les femelles traités aux multiples d'exposition allant jusqu'à 998 fois et 1708 fois la DMRH chez les mâles et les femelles, respectivement.

Chlorhydrate de metformine

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été altérée par la metformine administrée à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ce qui représente environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme pour la metformine selon les comparaisons des surfaces corporelles.

Effet sur le développement

Dapagliflozine

Dans une étude sur la toxicité chez de jeunes animaux, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à partir du 21^e jour de la période postnatale (J21PN) jusqu'au J90PN à des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, des cas d'augmentation du poids des reins et de dilatation du bassin et des tubules rénaux ont été signalés à toutes les doses; à la plus faible dose évaluée, l'exposition des jeunes animaux était ≥ 15 fois la DMRH. La dilatation du bassin et des tubules rénaux observée chez les jeunes animaux ne s'est pas entièrement résorbée durant la période de rétablissement d'environ un mois.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal, des rates ont été traitées du 6^e jour de gestation au 21^e jour de lactation avec 1, 15 ou 75 mg/kg/jour et les petits ont été indirectement exposés au médicament *in utero* et tout au long de la lactation. Une incidence ou une gravité accrues de la dilatation du bassin rénal ont été observées chez la progéniture adulte de mères traitées, à la dose de 75 mg/kg/jour (exposition à la dapagliflozine des mères et des petits correspondant respectivement à 1415 fois et 137 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). Une diminution liée à la dose du poids des petits a été observée aux doses ≥ 15 mg/kg/jour (exposition des petits correspondant à au moins 29 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). La toxicité maternelle n'était évidente qu'à 75 mg/kg/jour et se limitait à une baisse transitoire du poids corporel et de l'alimentation au début de l'administration. La dose sans effet nocif observable (DSNEO) sur le développement était de 1 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à 19 fois la valeur chez les humains à la DMRH).

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée pendant des intervalles coïncidant avec les principales périodes de l'organogenèse chez chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez le lapin jusqu'à la dose la plus forte de 180 mg/kg/jour (184 fois la DMRH). Chez le rat, la dapagliflozine n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (1441 fois la DMRH). Les doses ≥ 150 mg/kg/jour (≥ 2344 fois la DMRH) ont été associées à

une toxicité maternelle et développementale. La toxicité développementale comprenait une baisse du poids corporel des fœtus, une hausse de la létalité embryofœtale et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales et des modifications du squelette. Les malformations comprenaient des malformations des grands vaisseaux, des côtes et corps vertébraux soudés, et une duplication des manubriums et des centres sternaux. Les modifications étaient principalement des réductions de l'ossification.

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à une exposition d'environ deux (rat) et six (lapin) fois la dose quotidienne maximale recommandée de 2000 mg chez l'humain selon les comparaisons des surfaces corporelles. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bailey C, Gross J, Pieters A *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9733):2223-33.
2. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, Johansson L, Langkilde A. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31.
3. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. *Canadian J Diabetes* 2013;37(Suppl. 2) : S1 à S225.
4. Chen J, Williams S, Ho S *et al.* Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members. *Diabetes Ther* 2010;1(2):1-36.
5. Monographie de GLUCOPHAGE, Sanofi-Aventis Canada Inc.
6. Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S. Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2014;37:740-50.
7. Nauck MA, Del Prato S, Meier J, Durán-García S, Rohwedder K, Elze M, Parikh S. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2015-22.
8. Schumm-Draeger PM(1), Burgess L, Korányi L, Hrubá V, Hamer-Maansson JE, de Bruin TW. Twice-daily dapagliflozin co-administered with metformin in type 2 diabetes: a 16-week randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2015 Jan;17(1):42-51
9. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, Poucher SM, Saye J, Parikh S, List JF. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obesity Targ Ther. Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:135-48.
10. Wilding J, Soler N, Woo V, Rohwedder K. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2012;156(6):405-15.
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP *et al.* Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; publié en ligne, DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

☐ XIGDUO[®]

**comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate
de metformine
(sous forme de propanediol de dapagliflozine
monohydraté et de chlorhydrate de metformine)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre XIGDUO et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur XIGDUO sont disponibles.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament

XIGDUO est utilisé de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice pour aider à maîtriser le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2. XIGDUO peut être utilisé :

- chez les patients qui prennent de la dapagliflozine (FORXIGA[®]) et de la metformine en comprimés séparés, ou
- chez les patients qui prennent de la dapagliflozine (FORXIGA[®]), de la metformine et une sulfonylurée en comprimés séparés, ou
- chez les patients qui prennent de la dapagliflozine (FORXIGA[®]), de la metformine et de la sitagliptine en comprimés séparés, ou
- chez les patients qui prennent de la dapagliflozine (FORXIGA[®]), de la metformine et de l'insuline.

Effets de ce médicament

XIGDUO contient de la dapagliflozine et du chlorhydrate de metformine.

La dapagliflozine élimine l'excès de sucre de l'organisme dans l'urine.

La metformine aide votre organisme à mieux répondre à l'insuline qu'il produit naturellement. Elle aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie et à diminuer la quantité de sucre passant de l'intestin à la circulation sanguine.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas XIGDUO si vous :

- êtes atteint d'un diabète instable ou insulino-dépendant (type 1);
- avez une quantité accrue de cétones dans le sang ou l'urine (acidose métabolique) ou avez présenté une acidocétose avec ou sans coma;
- êtes atteint d'acidocétose diabétique ou avez des antécédents d'acidocétose diabétique (complication du diabète);
- avez déjà eu une trop grande quantité d'acide dans le sang (acidose lactique);
- avez ou avez eu des problèmes de rein ou de foie;
- consommez de grandes quantités d'alcool de façon régulière ou des quantités excessives sur de courtes périodes;
- présentez une insuffisance cardiaque ou d'autres problèmes cardiaques graves;
- présentez des facteurs de stress, avez une infection grave, avez récemment subi un traumatisme, êtes sur le point de subir une opération ou récupérez d'une opération;
- êtes déshydraté (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- êtes allergique (hypersensible) à la dapagliflozine, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients énumérés ci-dessous;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir; on ignore si XIGDUO est nocif pour l'enfant à naître. Consultez votre médecin pour connaître la meilleure façon de maîtriser votre glycémie pendant la grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter; on ignore si XIGDUO est excrété dans le lait maternel. Consultez votre médecin si vous souhaitez allaiter;
- devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants ou d'agents de contraste. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand arrêter de prendre XIGDUO et quand reprendre le traitement.

Ingrédients médicinaux

XIGDUO contient de la dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) et du chlorhydrate de metformine.

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium (extragranulaire). En outre, l'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol/polyéthylène glycol, oxyde de fer jaune et/ou oxyde de fer rouge, talc.

Formes pharmaceutiques

XIGDUO est offert en comprimés renfermant de la dapagliflozine/du chlorhydrate de metformine à 5 mg/850 mg ou à 5 mg/1000 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- XIGDUO contient de la metformine et peut dans de rares cas causer un trouble grave pouvant entraîner le décès, appelé acidose lactique. L'alcool peut accentuer le risque d'acidose lactique. Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par XIGDUO (voir la section Acidose lactique ci-dessous).
 - L'acidocétose diabétique est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et nécessite une hospitalisation en urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant une glycémie normale ou élevée et qui étaient traités par la dapagliflozine ou d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Certains cas ont entraîné la mort.
 - Communiquez sans tarder avec un médecin et **cessez immédiatement de prendre XIGDUO** si vous présentez l'un des symptômes suivants (même si votre glycémie est normale) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- N'utilisez pas XIGDUO si vous :
- avez une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose diabétique;
 - avez le diabète de type 1.

Acidose lactique

Cessez de prendre XIGDUO et consultez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants d'acidose lactique :

- Vous vous sentez très faible et fatigué.
- Vous avez des douleurs musculaires inhabituelles (anormales).
- Vous avez de la difficulté à respirer ou présentez une respiration rapide.
- Vous avez des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.
- Vous ressentez une sensation de froid, surtout dans les bras et les jambes.
- Vous vous sentez étourdi ou avez une sensation de tête légère.
- Vous avez une sensation de fatigue et de somnolence inhabituelles.
- Vos battements cardiaques sont lents ou irréguliers.
- Votre état de santé change brusquement.
- Vous présentez un problème cardiaque ou une aggravation d'un problème cardiaque, particulièrement une insuffisance cardiaque.

AVANT de commencer à prendre XIGDUO, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- avez le diabète de type 1 (votre organisme ne fabrique pas d'insuline). XIGDUO ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1;
- êtes plus à risque de présenter une acidocétose diabétique, entre autres, si vous :
 - êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
 - suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides;
 - buvez de l'alcool en grande quantité;
 - avez ou avez eu des troubles du pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
 - êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave;
 - avez des antécédents d'acidocétose diabétique;
- avez plus de 65 ans;
- êtes atteint de problèmes cardiaques ou de basse tension artérielle;
- prenez un médicament pour l'hypertension (tension artérielle élevée) ou une pilule qui élimine l'eau (utilisée pour enlever l'excès d'eau de l'organisme);
- prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie tels que le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride (sulfonylurées) ou de l'insuline. La prise de XIGDUO en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang);
- avez un problème lié aux glandes surrénales (se trouvant sur le dessus de vos reins) ou à l'hypophyse (se trouvant dans votre cerveau);
- devez subir une opération;
- avez eu une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral;
- vous sentez très faible et fatigué;
- êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a pas été vérifiée;
- avez une carence en vitamine B₁₂;
- avez eu une réaction allergique aux inhibiteurs du SGLT2 (utilisés pour traiter le diabète de type 2);
- contractez souvent des infections des voies urinaires.

L'emploi de XIGDUO n'est pas recommandé chez les patients âgés de moins de 18 ans.

La prise de XIGDUO entraînera un résultat positif au test de détection de sucre (glucose) dans l'urine.

XIGDUO pourrait provoquer des changements dans la quantité de cholestérol ou de lipides dans votre sang.

XIGDUO augmente la possibilité de présenter une infection à levures du pénis ou du vagin. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant eu des infections à levures par le passé.

XIGDUO pourrait altérer la fonction rénale. Votre médecin effectuera des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de vos reins pendant que vous prenez XIGDUO.

XIGDUO pourrait entraîner une fasciite nécrosante du périnée (la région qui entoure et qui relie l'anus et les organes génitaux). Il s'agit d'une infection rare, mais grave et potentiellement mortelle qui peut toucher les hommes comme les femmes. Aussi appelée gangrène de Fournier, elle nécessite un traitement d'urgence. Obtenez immédiatement des soins médicaux si vous présentez une sensibilité, une rougeur ou une enflure des organes génitaux ou dans la région située entre vos organes génitaux et votre rectum, surtout si vous avez aussi de la fièvre ou vous sentez très faible, fatigué ou inconfortable. Ce pourrait être des signes de la gangrène de Fournier.

Conduite et utilisation de machines : XIGDUO pourrait causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du médicament sur vous.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Certains médicaments peuvent interagir avec XIGDUO. Informez votre médecin si vous prenez :

- des médicaments pour le diabète. Si vous prenez déjà un autre médicament pour traiter le diabète, votre taux de sucre dans le sang pourrait devenir faible (hypoglycémie);
- de la nifédipine (utilisée pour traiter la tension artérielle élevée et la douleur à la poitrine);
- des agents cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine);
- certains médicaments pour éclaircir le sang (phenprocoumon ou d'autres anticoagulants anti-vitamine K);
- des diurétiques (pilules favorisant l'élimination de l'eau), surtout les diurétiques de l'anse, qui peuvent accentuer le risque d'acidose lactique (p. ex. furosémide);
- d'autres médicaments qui ont tendance à provoquer une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
 - les diurétiques thiazidiques et autres (pilules favorisant l'élimination de l'eau)

- les corticostéroïdes (utilisés pour traiter la douleur et l'enflure des articulations)
- les phénothiazines (utilisées pour traiter la schizophrénie)
- les agents thyroïdiens
- les œstrogènes (avec et sans progestogène)
- les contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- la phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie)
- l'acide nicotinique
- les sympathomimétiques (utilisés pour les problèmes cardiaques)
- les bloqueurs des canaux calciques (utilisés pour abaisser la tension artérielle élevée)
- l'isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose)
- les bêta₂-agonistes (utilisés pour traiter les problèmes respiratoires)
- des inhibiteurs de l'ECA (pouvant abaisser la glycémie).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin. Votre médecin vous indiquera la quantité de comprimés XIGDUO à prendre et le moment pour ce faire.

DOSE HABITUELLE POUR ADULTES

La dose recommandée chez les adultes est un comprimé (5 mg/850 mg ou 5 mg/1000 mg), deux fois par jour, prise avec des aliments.

SURDOSE

En cas de surdose médicamenteuse, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose de XIGDUO, vous devez attendre de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant XIGDUO. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé. Voir aussi les mises en garde et précautions.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- irritation de la gorge
- grippe
- constipation
- diarrhée
- nausées
- maux de dos

- douleur dans les bras, les jambes, les mains ou les pieds
- maux de tête
- éruption cutanée

Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin ou pharmacien.

XIGDUO peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses. Celles-ci pourraient servir à vérifier le fonctionnement de vos reins, les taux de lipides sanguins (cholestérol) et la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

L'acidocétose diabétique est un trouble médical grave normalement observé lorsque le taux de sucre dans le sang (glycémie) est élevé. Toutefois, ce trouble a été également observé à une glycémie près des valeurs normales. Consultez un médecin sans tarder si vous avez l'un des symptômes présentés dans le tableau ci-dessous dans la section intitulée Acidocétose diabétique, même en présence d'une glycémie normale.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux
		Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Infection des voies urinaires : Douleur en urinant, difficulté à uriner ou besoin accru d'uriner.		X	
	Infection à levures du vagin : Démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et pertes vaginales blanchâtres ou grisâtres d'apparence pâteuse.	X		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux
		Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Infection à levures du pénis : Rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis. Écoulement épais et grumeleux sous le prépuce. Odeur désagréable. Difficulté à rétracter le prépuce. Douleur en urinant ou durant les rapports sexuels.	X		
	Diminution du volume de liquides (perte de liquides nécessaires à l'organisme; déshydratation) : Bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou émissions d'urine moins fréquentes que la normale.		X	
	Basse tension artérielle : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position couchée à la position assise ou de la position assise à la position debout.		X	
	Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) : Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas		
Rare	Acidose lactique : Les symptômes incluent : <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort • Douleurs musculaires inhabituelles • Difficulté à respirer • Malaises inhabituels ou imprévus à l'estomac • Sensation de froid • Étourdissements ou sensation de tête légère • Fatigue et somnolence inhabituelles • Ralentissement soudain des battements cardiaques ou apparition soudaine de battements cardiaques irréguliers 			X
	Acidocétose diabétique : Difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			X
	Problèmes de rein : Tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine.		X	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Fréquence/symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez immédiatement des soins médicaux	
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas		
Rare	Gangrène de Fournier (infection grave des tissus mous entourant l'aîne) : Douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre, ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			X
Très rare	Infection aiguë des reins : Douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble ou nauséabonde, sang dans l'urine.			X
	Infection grave se propageant des voies urinaires vers l'organisme (sepsis) : Fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			X
	Inflammation du pancréas (pancréatite) : Douleur intense à l'estomac qui s'intensifie quand une personne passe à une position couchée, nausées, vomissements.		X	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de XIGDUO, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C).

Gardez les comprimés XIGDUO hors de la vue et de la portée des enfants.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice Renseignements destinés aux consommateurs contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.astrazeneca.ca> ou en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :
Renseignements – 1-800-461-3787
Customer Inquiries – 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :
AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

XIGDUO® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

©AstraZeneca 2015 – 2020

Dernière révision : 21 avril 2020