

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés, marrons, biconvexes, ovales 9,5 x 20 mm, avec « 5/850 » gravé sur une face et « 1067 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xigduo est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 2). Les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants, y compris l'insuline, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine

Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à Xigduo doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de

metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m² ; voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés (≥ 65 ans)

La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus sous dapagliflozine, l'initiation du traitement au sein de cette population n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xigduo chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Xigduo doit être pris deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications

Xigduo est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- acidocétose diabétique, pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min ; DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Xigduo ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine, l'un des composants de ce médicament. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal contrôlé, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas d'apparition de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs, douleur abdominale et asthénie sévère.

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l et une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

L'efficacité de la dapagliflozine, un composant de ce médicament, dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). En outre, la metformine est excrétée par le rein et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmente le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4). Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une CICr < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m² ; voir rubrique 4.3).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation du traitement et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)
- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue telle que CICr < 60 ml/min ou DFGe < 60 ml/min/1,73 m², le traitement doit être interrompu.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les sujets âgés. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibres électrolytiques

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aiguë (telle qu'une maladie gastro-intestinale).

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie

cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

Pour les patients recevant ce médicament, en cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital, ont été rapportés dans les essais cliniques et en post commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/l (250mg/dl). Il n'est pas connu si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

Pour les patients chez qui une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Dans les deux cas, le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris qu'après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier la dapagliflozine, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient.

Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (i.e. les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 devront être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez des patients avec un antécédent d'ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

La tolérance et l'efficacité de la dapagliflozine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et la dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1. Des données limitées provenant des essais cliniques suggèrent que l'ACD apparaît fréquemment chez les patients avec un diabète de type 1 traités par inhibiteurs du SGLT2.

Infections des voies urinaires

Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine en comparaison au placebo dans une analyse poolée d'études jusqu'à 24 semaines (voir rubrique 4.8). Les cas de pyélonéphrite étaient peu fréquents et survenaient à une fréquence similaire à celle du groupe contrôle. L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection

des voies urinaires ; une interruption temporaire du traitement doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale et/ou d'être traités par des médicaments anti-hypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II). Les mêmes recommandations que celles pour la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, une plus forte proportion des sujets traités par la dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une atteinte ou une insuffisance rénale comparée au placebo. L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était des élévations de la créatininémie, la majorité de celles-ci étaient transitoires et réversibles (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques. Chez les patients de plus de 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par la dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à la déplétion volémique (voir rubrique 4.8).

L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée. L'initiation du traitement dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II ; par ailleurs, la dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV.

Utilisation chez les patients traités par la pioglitazone

Bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable (voir rubriques 4.8 et 5.3), par mesure de précaution, ce médicament n'est pas recommandé en association avec la pioglitazone. Les données épidémiologiques disponibles sur la pioglitazone suggèrent une faible augmentation du risque du cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec un traitement par la dapagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé.

Associations non étudiées

La dapagliflozine n'a pas été étudiée en association avec les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant ce médicament auront un test de glucose urinaire positif.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de la metformine qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Ce médicament doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Interventions chirurgicales

Ce médicament contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne pourra être repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de l'alimentation orale, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé

Ce médicament contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, précédemment bien contrôlé par celui-ci, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les investigations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, en cas d'indication clinique, le pH sanguin, les taux de lactates, de pyruvates et de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

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

L'administration conjointe de plusieurs doses de dapagliflozine et de metformine n'altère pas de manière significative la pharmacocinétique de la dapagliflozine ou de la metformine chez les sujets en bonne santé.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour Xigduo. Les affirmations suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives de chacun des médicaments.

Dapagliflozine

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

Ce médicament peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuroconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9).

Lors d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, ce médicament ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

Les études d'interaction, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains suggèrent que la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine.

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée cliniquement significative.

Autres interactions

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, des produits de phytothérapie et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

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

Metformine

Associations non recommandées

Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë (notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique) en raison de la présence de metformine, une des substances actives de ce médicament (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Les substances cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés lors d'examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, conduisant à une accumulation de metformine et à un risque d'acidose lactique. Par conséquent, la prise de ce médicament doit être interrompue avant ou au moment du test et ne pas être rétablie dans les 48 heures suivantes, et uniquement après réévaluation de la fonction rénale et constatation de son fonctionnement normal (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

Les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, peuvent accroître le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à affaiblir la fonction rénale.

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la metformine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de Xigduo ou de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études chez le rat traité avec la dapagliflozine ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Des données limitées issues de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation congénitale. Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Si la patiente souhaite être enceinte, et au cours de la grossesse, il est recommandé que le diabète ne soit pas traité par ce produit, mais l'insuline sera utilisée pour maintenir le taux de glycémie aussi proche que possible de la normale afin de réduire le risque de malformations fœtales associées à des taux de glycémie anormaux.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament ou la dapagliflozine (et/ou ses métabolites) sont excrétés dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique 5.3). La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

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

Fertilité

L'effet de ce médicament ou de la dapagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose testée. En ce qui concerne la metformine, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

La dapagliflozine ou la metformine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation conjointe de ce médicament avec d'autres anti-hyperglycémisants connus pour provoquer une hypoglycémie.

4.8 Effets indésirables

La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine (voir la rubrique 5.2). Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo.

Dapagliflozine associée à la metformine

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de

l'analyse poolée pré-spécifiée des 12 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo (voir Dapagliflozine, Résumé du profil de sécurité, ci-dessous). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse poolée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine.

Dapagliflozine

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse poolée pré-spécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémifiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides hypoglycémifiants et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études cliniques contrôlées versus placebo avec la dapagliflozine en association à la metformine, la dapagliflozine seule et la metformine seule et sur l'expérience post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables des études cliniques avec la dapagliflozine et la metformine à libération immédiate et des données de post-commercialisation^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*,b,c} Infection des voies urinaires ^{*,b,d}	Infection fongique ^{**}		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,c} Soif ^{**}	Acidocétose diabétique ^k	Acidose lactique Carence en vitamine B12 ^{h,§}
<i>Affections du système nerveux</i>		Trouble du goût [§] Sensation vertigineuse			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux ^{i,§}		Constipation ^{**} Sécheresse buccale ^{**}		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Troubles de la fonction hépatique [§] Hépatite [§]
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Urticaire [§] Erythème [§] Prurit [§]
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale [*]			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nycturie ^{**} Altération de la fonction rénale ^{**,b}		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo vaginal ^{**} Prurit génital ^{**}		
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^b Dyslipidémie ^j	Elévation de la créatininémie ^{**} ^{,b} Elévation de l'urémie ^{**} Perte de poids ^{**}		

^aLe tableau présente les effets indésirables observés à partir de données recueillies jusqu'à 24 semaines (court terme) indépendamment de l'intervention glycémique, à l'exception de ceux marqués du symbole §, pour lesquels les catégories

d'effets indésirables et de fréquence sont basées sur les informations contenues dans le récapitulatif des caractéristiques du produit de la metformine disponibles au sein de l'Union européenne.

^b Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations.

^c La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

^d L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

^e La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.

^f La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.

^g La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3% pour la dapagliflozine 10 mg versus -0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo.

^h Un traitement au long cours par la metformine a été associé à une réduction de l'absorption de vitamine B12 très rarement susceptible d'entraîner une carence en vitamine B12 cliniquement significative (par exemple, une anémie mégaloblastique).

ⁱ Les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales et la perte d'appétit apparaissent plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

^j La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.

^k Voir la rubrique 4.4

* Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez $\geq 0,2$ % des sujets et chez $\geq 0,1$ % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

Description de certains effets indésirables

Dapagliflozine plus metformine

Hypoglycémie

Lors d'études réalisées avec la dapagliflozine en association à la metformine, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés à des fréquences similaires chez le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg et la metformine (6,9 %) et chez le groupe recevant le placebo et la metformine (5,5 %). Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été observé.

Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Dapagliflozine

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude.

Pour les études de la dapagliflozine en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association à l'insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Lors d'une étude réalisée en ajout de l'insuline allant jusqu'à 104 semaines, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets sous dapagliflozine 10 mg et insuline aux semaines 24 et 104, respectivement, et chez 0,5 % des sujets traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés, respectivement, chez 40,3 % et 53,1 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg et de l'insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des sujets ayant reçu le placebo et l'insuline.

Déplétion volémique

Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, et se sont réparties de manière équilibrée entre les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4).

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les sujets ont répondu à un traitement standard et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Infections des voies urinaires

Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets ayant reçu la dapagliflozine comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG_e ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFG_e ≥ 30 et < 60 ml/min/1,73 m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo).

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Hormone parathyroïdienne (PTH)

De faibles augmentations du taux de PHT sérique ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les sujets ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques, la proportion globale de sujets présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les sujets traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieur à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie

et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation.

Population spécifique

Patients âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des sujets traités par la dapagliflozine et 3,8 % des sujets traités par placebo (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les sujets de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des sujets traités par la dapagliflozine et par le placebo respectivement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. La méthode la plus efficace d'élimination de la metformine et du lactate est l'hémodialyse.

Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques jusqu'à 500 mg (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces sujets présentaient des taux de glucose détectables dans l'urine pendant une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans cas de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique et sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence d'hypoglycémie était similaire au placebo. Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'événements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être administré en fonction de l'état clinique du patient.

Metformine

Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, associations de médicaments hypoglycémifiants oraux, code ATC : A10BD15

Mécanisme d'action

Xigduo associe deux médicaments anti-hyperglycémifiants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la dapagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein, sans expression détectée dans plus de 70 autres tissus incluant le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le sein, la vessie et le cerveau. Le SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation. La réabsorption du glucose filtré se poursuit malgré la présence d'hyperglycémie dans le diabète de type 2. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine.

L'excrétion urinaire du glucose (glycosurie) induite par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et de poids. L'inhibition du co-transport du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse ainsi qu'à une natriurèse transitoire.

La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs du glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal chargé de l'absorption du glucose.

Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémiant, par diminution des glycémies basales et postprandiales. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycolyse ;
- en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation périphérique du glucose et l'utilisation au niveau du muscle ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Effets pharmacodynamiques

Dapagliflozine

Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez ceux atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des sujets atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des sujets atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans.

Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique ainsi qu'une augmentation du volume urinaire chez les sujets présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les sujets atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine 10 mg était maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 ml/jour. L'augmentation

du volume urinaire était associée à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, elle-même non liée à une modification des concentrations de sodium sériques.

L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. A 24 semaines, les diminutions des concentrations sériques d'acide urique étaient comprises entre -48,3 et -18,3 micromoles/l (de -0,87 à -0,33 mg/dl).

La pharmacodynamique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets en bonne santé. L'inhibition à l'équilibre de la réabsorption rénale du glucose et le volume d'excrétion urinaire du glucose sur une période de 24 heures étaient identiques pour les deux posologies.

Metformine

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

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine a été associée soit à une stabilisation du poids corporel soit à une perte de poids modeste.

Efficacité et sécurité clinique

L'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine a été étudiée chez les sujets atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine seule ou en association avec un inhibiteur DPP-4 (sitagliptine), un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Le traitement par dapagliflozine et metformine à toutes les doses a donné des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes du taux d'HbA1c et de glycémie à jeun par rapport au traitement par placebo et metformine. Ces effets glycémiques pertinents d'un point de vue clinique se sont poursuivis lors de la phase d'extension sur le long terme jusqu'à 104 semaines. Les diminutions du taux d'HbA1c ont été observées dans l'ensemble des sous-groupes incluant le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle initial (IMC). En outre, à la semaine 24, des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives des variations moyennes par rapport au poids initial ont été constatées chez les sujets recevant un traitement combiné par dapagliflozine et metformine par rapport au groupe témoin. La perte de poids s'est maintenue lors de la phase d'extension sur le long terme jusqu'à 208 semaines. De plus, le traitement par la dapagliflozine deux fois par jour associé à la metformine s'est avéré efficace et sûr chez les sujets atteints de diabète de type 2. Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés.

Contrôle glycémique

Lors d'une étude de non-infériorité contrôlée versus un comparateur actif de 52 semaines (avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines), la dapagliflozine 10 mg a été évaluée en association à la metformine par rapport à un sulfamide hypoglycémiant (glipizide) en association à la metformine chez des sujets dont le contrôle glycémique est inadéquat (HbA1c > 6,5 % et ≤ 10 %). Les résultats ont mis en évidence une diminution moyenne de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 52 similaire à celle observée avec le glipizide, démontrant ainsi une non-infériorité (Tableau 2). A la semaine 104, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était respectivement de -0,32 % pour la dapagliflozine et de -0,14 % pour le glipizide. A la semaine 208, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était respectivement de -0,10 % pour la dapagliflozine et de 0,20 % pour le glipizide. Aux semaines 52, 104 et 208, le pourcentage de patients ayant développé au moins un événement hypoglycémique s'est avéré significativement moins élevé dans le groupe traité par la dapagliflozine (3,5 %, 4,3 % et 5,0 % respectivement) que dans le groupe traité par le glipizide (40,8 %, 47,0 % et 50,0 % respectivement). La proportion de sujets restés dans l'étude aux semaines 104 et 208 était de 56,2 % et 39,7 % pour le groupe traité par la dapagliflozine et 50,0 % et 34,6 % pour le groupe traité par le glipizide.

Tableau 2. Résultats à la semaine 52 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine

Paramètre	Dapagliflozine + metformine	Glipizide + metformine
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,52	-0,52
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,22	1,44
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat final

^b Patients randomisés et traités avec les valeurs initiales et au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

^d Non infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur p < 0,0001

L'utilisation de dapagliflozine en association à la metformine seule, ou à la metformine en association à la sitagliptine, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (en complément ou non d'un hypoglycémiant oral, incluant la metformine) a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA1c à 24 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo (p < 0,0001 ; Tableaux 3, 4 et 5). La dapagliflozine 5 mg deux fois par jour a entraîné une baisse statistiquement significative du taux d'HbA1c à 16 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo (p < 0,0001 ; Tableau 3).

Les diminutions de l'HbA1c constatées à la semaine 24 ont été maintenues dans les études en association. Pour l'étude en association à la metformine, les diminutions de l'HbA1c ont été maintenues jusqu'à la semaine 102 (les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient respectivement de -0,78 % et 0,02 %) A la semaine 48, pour la metformine en association à la sitagliptine, les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient de -0,44 % et 0,15 % respectivement. A la semaine 104 pour l'insuline (associée ou non à d'autres hypoglycémiant oraux, incluant la metformine), les variations moyennes ajustées de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient diminuées de -0,71 % et -0,06 %, respectivement, pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Aux semaines 48 et 104, la dose d'insuline est restée stable par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg à une dose moyenne de 76 UI/jour. Dans le groupe placebo, il y a eu une augmentation de 10,5 UI/jour et 18,3 UI/jour par rapport à la valeur initiale (dose moyenne de 84 et de 92 UI/jour), respectivement, aux semaines 48 et 104. La proportion de sujets restés dans l'étude à la semaine 104 était de 72,4 % pour le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg et 54,8 % pour le groupe placebo.

Lors d'une analyse distincte de sujets sous insuline et metformine, des diminutions similaires du taux d'HbA1c à celles constatées chez la population totale participant à l'étude ont été observées chez les sujets traités par la dapagliflozine associée à de l'insuline et à la metformine. A la semaine 24, la variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par la dapagliflozine et l'insuline associées à la metformine était de -0,93 %.

Tableau 3. Résultats des études contrôlées versus placebo (LOCF^a) jusqu'à 24 semaines de dapagliflozine administrée en complément de la metformine ou de metformine et de sitagliptine

	Traitement combiné en complément de					
	Metformine ¹		Metformine ^{1, b}		Metformine ¹ + Sitagliptine ²	
	Dapagliflozine 10 mg une fois par jour	Placebo Une fois par jour	Dapagliflozine 5 mg deux fois par jour	Placebo Deux fois par jour	Dapagliflozine 10 mg une fois par jour	Placebo Une fois par jour
N^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Valeur initiale (moyenne)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variation par rapport à la valeur initiale ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Différence par rapport au placebo ^d (IC de 95 %)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		0,40* (-0,58, -0,23)	
Sujets (%) atteignant un taux de HbA1c < 7 %						
Ajustement sur la valeur initiale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Poids (kg)						
Valeur initiale (moyenne)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variation par rapport à la valeur initiale ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Différence par rapport au placebo ^d (IC de 95 %)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

¹Metformine ≥ 1 500 mg/jour ; ²Sitagliptine 100 mg/jour

^aMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat final (avant intervention si les sujets ont nécessité une intervention)

^bÉtude de 16 semaines contrôlée versus placebo

^cL'ensemble des sujets randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme

^dMoyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

* Valeur p < 0,0001 par rapport au placebo + médicament hypoglycémiant oral

** Valeur p < 0,05 par rapport au placebo + médicament hypoglycémiant oral

*** Le pourcentage de variation du poids a été analysé en tant que principal critère d'évaluation secondaire (p < 0,0001) ; la variation absolue du poids (en kg) a été analysée avec une valeur p nominale (p < 0,0001).

Tableau 4. Résultats d'une étude contrôlée versus placebo de 24 semaines portant sur la dapagliflozine en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

	Association thérapeutique	
	Sulfamides hypoglycémiant + Metformine ¹	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Valeur initiale (moyenne)	8,08	8,24
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,86	-0,17
Différence par rapport au placebo ^c	-0,69*	
(IC 95 %)	(-0,89, -0,49)	
Patients (%) atteignant :		
HbA1c < 7 %		
Données ajustées sur la valeur initiale	31,8*	11,1
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,57	90,07
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-2,65	-0,58
Différence par rapport au placebo ^c	-2,07*	
(IC 95 %)	(-2,79, -1,35)	

¹Metformine (formulation immédiate ou à libération prolongée) \geq 1500 mg/jour plus un sulfamide hypoglycémiant à la dose maximale tolérée, qui doit être au moins la moitié de la dose maximale, reçus pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

^aPatients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

^bHbA1c analysée avec la méthode LRM (analyse longitudinale de mesures répétées)

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

* p-value < 0.0001 versus placebo + médicament(s) hypoglycémiant(s) oral(oraux)

Tableau 5. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo portant sur la dapagliflozine associée à l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral, y compris la metformine)

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline ± hypoglycémiant oraux²	Placebo + Insuline ± hypoglycémiant oraux²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Sujets avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant ou le jour de la première augmentation de la dose d'insuline, le cas échéant)

^b Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme

^c Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale et présence d'un hypoglycémiant oral

* Valeur p < 0,0001 versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

** Valeur p < 0,05 versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

¹ Augmentation de la dose d'insuline (dont insuline à action rapide, à action intermédiaire et basale) autorisée uniquement chez les sujets répondant à des critères de glycémie à jeun (GAJ) prédéfinis

² Cinquante pour cent des sujets étaient traités exclusivement par de l'insuline au début de l'étude ; 50 % prenaient 1 ou 2 hypoglycémiant oraux en plus de l'insuline : dans ce dernier groupe, 80 % étaient sous metformine seule, 12 % recevaient une thérapie associant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et le reste des patients était traité par d'autres hypoglycémiant oraux.

Glycémie à jeun

Le traitement par la dapagliflozine en association avec la metformine seule (dapagliflozine 10 mg une fois/jour ou dapagliflozine 5 mg 2 fois/jour) ou la metformine plus la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative de la glycémie à jeun (-1,90 à -1,20 mmol/l [-34,2 à -21,7 mg/dl]) par rapport au placebo (-0,58 à 0,18 mmol/l [-10,4 à 3,3 mg/dl]) à la semaine 16 (5 mg 2 fois/jour) ou à la semaine 24. Cet effet a été observé à la semaine 1 du traitement et s'est maintenu dans les études prolongées jusqu'à la semaine 104.

Glycémie postprandiale

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association à la sitagliptine avec metformine a entraîné des diminutions de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24 qui ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

Poids corporel

La dapagliflozine en association à la metformine seule ou à la metformine plus la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (avec ou sans ajout de médicaments oraux abaissant la glycémie, y compris la metformine) a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines ($p < 0,0001$, tableaux 3, 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des essais à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la metformine plus la sitagliptine comparée au placebo était de $-2,07$ kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de $-2,14$ et $-2,88$ kg.

Dans une étude contrôlée de non-infériorité en association à la metformine versus un comparateur actif, la dapagliflozine a entraîné comparativement au glipizide un changement statistiquement significatif du poids corporel de $-4,65$ kg à 52 semaines ($p < 0,0001$, tableau 2) qui était maintenue à 104 et 208 semaines ($-5,06$ kg et $-4,38$ kg respectivement).

Une étude de 24 semaines chez 182 patients diabétiques utilisant l'absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) a évalué la composition corporelle sous dapagliflozine 10 mg associée à la metformine versus l'association placebo et metformine. Cette étude a montré des réductions du poids corporel et de la masse grasse mesurée par DXA plutôt qu'une perte de tissu maigre ou qu'une perte hydrique sous dapagliflozine. Le traitement par dapagliflozine 10 mg et metformine a révélé une diminution numérique du tissu adipeux viscéral versus le traitement par placebo et metformine lors d'une sous-étude d'imagerie par résonance magnétique.

Pression artérielle

Dans une analyse poolée prédéfinie de 13 études contrôlées versus placebo, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de $-3,7$ mmHg et de la pression artérielle diastolique de $-1,8$ mmHg par rapport aux valeurs initiales, versus $-0,5$ mmHg pour la pression artérielle systolique et $-0,5$ mmHg pour la pression artérielle diastolique dans le groupe placebo à la semaine 24. Des diminutions similaires ont été observées jusqu'à 104 semaines.

Dans deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et hypertendus (malgré la prise d'un traitement antérieur régulier par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) dans une étude et par IEC ou par ARA-II associé à un traitement antihypertenseur additionnel dans l'autre étude) ont été traités par 10 mg de dapagliflozine ou par placebo. Pour les 2 études, à la semaine 12, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement antidiabétique habituel a entraîné une amélioration de l'HbA1c et une diminution de la pression artérielle systolique, corrigée par rapport à la diminution due à la prise d'un placebo, respectivement de 3,1 et 4,3 mmHg en moyenne.

Tolérance cardiovasculaire

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires dans le programme de développement clinique a été réalisée. Dans le programme de développement clinique, 34,4 % des sujets présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires (à l'exclusion de l'hypertension) en début d'étude et 67,9 % avaient une hypertension. Les épisodes cardiovasculaires ont été évalués par un comité indépendant. Le critère d'évaluation principal était le délai d'apparition du premier des événements suivants : décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde (IM) ou hospitalisation pour angor instable. Les premiers épisodes de ces événements sont survenus à un taux de 1,62 % par patient-année chez les sujets traités par la dapagliflozine et de 2,06 % par patient-année chez les sujets ayant reçu le comparateur. Le risque relatif entre la dapagliflozine et le comparateur était de 0,79 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,58 ; 1,07), indiquant que dans cette analyse la dapagliflozine n'est pas associé à une augmentation du risque

cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Les décès cardiovasculaires, IM et AVC ont été observés avec un risque relatif de 0,77 (95 % IC : 0,54, 1,10).

Patients présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 %

Dans une analyse prédéterminée de sujets présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 %, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a permis d'obtenir une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c à la semaine 24 lorsque celui-ci était administré en complément de la metformine (ajustement de la variation moyenne par rapport à la valeur initiale : -1,32 % et -0,53 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement).

Metformine

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

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients) ($p = 0,0034$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 12,7 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,017$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul : 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants et insuline : 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine : 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xigduo dans le traitement du diabète de type 2 dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les comprimés combinés de Xigduo sont considérés comme bioéquivalents à l'administration conjointe de doses correspondantes de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine administrées ensemble sous la forme de comprimés distincts.

La pharmacocinétique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets en bonne santé. L'administration de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour a donné des expositions globales (ASC_{ss}) similaires sur une durée de 24 heures au 10 mg de dapagliflozine administré une fois par jour. Comme prévu, la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour, par rapport aux 10 mg de dapagliflozine une fois par jour, donnait des concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine plus basses (C_{max}) et des concentrations plasmatiques minimales de dapagliflozine plus élevées (C_{min}).

Interaction alimentaire

L'administration de ce médicament chez des volontaires en bonne santé après un repas à forte teneur lipidique a démontré la même exposition pour la dapagliflozine et la metformine qu'à jeun. Le repas a provoqué un retard de 1 à 2 heures du pic de concentration et une diminution de la concentration plasmatique maximale de 29 % de dapagliflozine et de 17 % de metformine. Ces variations ne sont pas considérées comme étant significatives d'un point de vue clinique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée au sein de la population pédiatrique.

Les affirmations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chaque substance active de ce médicament.

Dapagliflozine

Absorption

La dapagliflozine était rapidement bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) étaient généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs C_{max} et ASC_{τ} à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/ml et 628 ng h/ml. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg est de 78 %.

Distribution

La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 l.

Biotransformation

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiant. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.

Elimination

La demi-vie plasmatique terminale moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de dapagliflozine administrée par voie intraveineuse était de 207 ml/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [14 C]-dapagliflozine, 96 % ont été retrouvés, 75 % dans l'urine et 21 % dans les selles. Dans les selles, 15 % environ de la dose est éliminée sous forme de molécule initiale.

Linéarité

L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

A l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les sujets atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les sujets atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 %,

à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

Sexe

L'ASC_{cc} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients d'origine caucasienne, d'origine afro-américaine ou d'origine asiatique en matière d'exposition systémique.

Poids corporel

L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/ml}$. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 $\mu\text{g/ml}$, même aux posologies maximales.

Distribution

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

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

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

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une réduction de la fonction rénale (selon la clairance mesurée de la créatinine), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, entraînant ainsi une hausse du taux de metformine dans le plasma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Administration conjointe de la dapagliflozine et de la metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les affirmations suivantes reflètent les données de sécurité préclinique de chaque substance active de Xigduo.

Dapagliflozine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dapagliflozine n'a pas induit de tumeurs que ce soit chez les souris ou les rats à chacune des doses évaluées lors des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose. L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Lors d'études complémentaires portant sur le développement embryo-foetal chez les rats et les lapins, la dapagliflozine a été administrée selon des intervalles coïncidant avec les phases majeures de l'organogénèse de chacune des espèces. Aucune des doses testées n'a induit de toxicité maternelle ou

sur le développement chez les lapins. La plus forte dose testée était associée à une exposition systémique environ 1 191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1 441 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydroxypropylcellulose (E463)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Stéarate de magnésium (E470b)
Glycolate d'amidon sodique de type A

Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PCTFE/Alu.

Conditionnements :

14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.
60 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unitaires pré-découpées.
Conditionnement multiple de 196 (2 conditionnements de 98) comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimés
EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimés
EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimés
EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimés
EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimé (unidose)
EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)

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

16 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ovales 10,5 x 21,5 mm, avec « 5/1000 » gravé sur une face et « 1069 » gravé sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xigduo est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, pour améliorer le contrôle glycémique :

- chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, incluant l'insuline, chez les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine et ces médicaments (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations)
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 2). Les patients contrôlés de manière inadéquate par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments hypoglycémiants, y compris l'insuline, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Pour les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine et de metformine

Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à Xigduo doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de

metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m² ; voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

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

Patients âgés (≥ 65 ans)

La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4). Le risque de déplétion volémique sous dapagliflozine doit également être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 5.2). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus sous dapagliflozine, l'initiation du traitement au sein de cette population n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Xigduo chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Xigduo doit être pris deux fois par jour au cours des repas afin de diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications

Xigduo est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- acidocétose diabétique, pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale modérée et sévère (clairance de la créatinine < 60 ml/min ; DFGe < 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection sévère,
 - choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc ;
- insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Général

Xigduo ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave (mortalité élevée en l'absence d'un traitement rapide) qui peut survenir en cas d'accumulation de la metformine, l'un des composants de ce médicament. Les cas d'acidose lactique rapportés chez les patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques présentant une insuffisance rénale significative. L'incidence d'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels que diabète mal contrôlé, cétose, jeûne prolongé, consommation excessive d'alcool, insuffisance hépatique et toute affection associée à une hypoxie.

Diagnostic

Le risque d'acidose lactique doit être pris en compte en cas d'apparition de signes non spécifiques tels que des crampes musculaires avec troubles digestifs, douleur abdominale et asthénie sévère.

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactatémie supérieure à 5 mmol/l et une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, le traitement doit être arrêté et le patient doit être hospitalisé d'urgence (voir rubrique 4.9).

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

L'efficacité de la dapagliflozine, un composant de ce médicament, dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2). En outre, la metformine est excrétée par le rein et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmente le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4). Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée à sévère (patients présentant une CICr < 60 ml/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 60 ml/min/1,73 m² ; voir rubrique 4.3).

Un suivi de la fonction rénale est recommandé comme suit :

- Avant l'initiation du traitement et au moins une fois par an après (voir rubriques 4.2, 4.8, 5.1 et 5.2)
- Avant l'initiation de traitements concomitants pouvant réduire la fonction rénale et périodiquement après
- Pour une fonction rénale proche d'une insuffisance rénale modérée, au moins 2 à 4 fois par an. Si la fonction rénale diminue telle que CICr < 60 ml/min ou DFGe < 60 ml/min/1,73 m², le traitement doit être interrompu.

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les sujets âgés. Une prudence particulière s'impose lorsque la fonction rénale est susceptible d'être altérée, par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique ou en début de traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibres électrolytiques

En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, associée à une baisse modérée de la pression artérielle (voir rubrique 5.1), qui pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez des patients recevant des diurétiques de l'anse (voir rubrique 4.5) ou qui présentent une déplétion volémique, par exemple en raison d'une maladie aiguë (telle qu'une maladie gastro-intestinale).

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients avec une maladie

cardiovasculaire connue, les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

Pour les patients recevant ce médicament, en cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique, une surveillance attentive de l'état d'hydratation (par exemple : examen clinique, mesure de la pression artérielle, bilans biologiques incluant l'hématocrite) et des électrolytes est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion (voir rubrique 4.8).

Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital, ont été rapportés dans les essais cliniques et en post commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/l (250mg/dl). Il n'est pas connu si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

Pour les patients chez qui une acidocétose est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par dapagliflozine doit être immédiatement arrêté.

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. Dans les deux cas, le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris qu'après une stabilisation de l'état du patient.

Avant d'initier la dapagliflozine, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer à une acidocétose dans les antécédents médicaux du patient.

Les patients qui peuvent être à risque accru d'ACD incluent les patients avec une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (i.e. les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent (LADA) ou les patients avec un antécédent de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une absorption alimentaire réduite ou à une déshydratation sévère, les patients chez qui les doses d'insuline sont réduites et les patients avec des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 devront être utilisés avec prudence chez ces patients.

La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez des patients avec un antécédent d'ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.

La tolérance et l'efficacité de la dapagliflozine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et la dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant un diabète de type 1. Des données limitées provenant des essais cliniques suggèrent que l'ACD apparaît fréquemment chez les patients avec un diabète de type 1 traités par inhibiteurs du SGLT2.

Infections des voies urinaires

Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par dapagliflozine en comparaison au placebo dans une analyse poolée d'études jusqu'à 24 semaines (voir rubrique 4.8). Les cas de pyélonéphrite étaient peu fréquents et survenaient à une fréquence similaire à celle du groupe contrôle. L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection

des voies urinaires ; une interruption temporaire du traitement doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une altération de la fonction rénale et/ou d'être traités par des médicaments anti-hypertenseurs qui peuvent provoquer des modifications de la fonction rénale tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II de type 1 (ARA II). Les mêmes recommandations que celles pour la fonction rénale s'appliquent aux patients âgés comme à tous les autres patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, une plus forte proportion des sujets traités par la dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à une atteinte ou une insuffisance rénale comparée au placebo. L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était des élévations de la créatininémie, la majorité de celles-ci étaient transitoires et réversibles (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques. Chez les patients de plus de 65 ans, une plus forte proportion de patients traités par la dapagliflozine ont eu des effets indésirables liés à la déplétion volémique (voir rubrique 4.8).

L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de 75 ans et plus est limitée. L'initiation du traitement dans cette population n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance cardiaque

L'expérience est limitée chez les patients de classe NYHA I-II ; par ailleurs, la dapagliflozine n'a fait l'objet d'aucune étude clinique chez des patients de classe NYHA III-IV.

Utilisation chez les patients traités par la pioglitazone

Bien qu'une relation de cause à effet entre la dapagliflozine et le cancer de la vessie soit peu probable (voir rubriques 4.8 et 5.3), par mesure de précaution, ce médicament n'est pas recommandé en association avec la pioglitazone. Les données épidémiologiques disponibles sur la pioglitazone suggèrent une faible augmentation du risque du cancer de la vessie chez les patients diabétiques traités par la pioglitazone.

Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec un traitement par la dapagliflozine (voir rubrique 4.8) ; par conséquent, une attention particulière est recommandée chez les patients avec un hématocrite déjà élevé.

Associations non étudiées

La dapagliflozine n'a pas été étudiée en association avec les analogues du GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

Bilan urinaire

En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant ce médicament auront un test de glucose urinaire positif.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés lors des examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. Cela peut induire une accumulation de la metformine qui peut augmenter le risque d'acidose lactique. Ce médicament doit donc être arrêté avant ou au moment de l'examen et n'être réintroduit qu'après un délai de 48 heures, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale (voir rubrique 4.5).

Interventions chirurgicales

Ce médicament contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement ne pourra être repris qu'au moins 48 heures après l'intervention ou reprise de l'alimentation orale, et seulement après s'être assuré que la fonction rénale est normale.

Modification de l'état clinique chez les patients dont le diabète de type 2 était préalablement contrôlé

Ce médicament contenant de la metformine, si un patient diabétique de type 2, précédemment bien contrôlé par celui-ci, développe des anomalies biologiques ou un syndrome clinique (notamment un tableau clinique vague et mal défini), il convient de rechercher immédiatement des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Les investigations doivent inclure les électrolytes sériques et les corps cétoniques, la glycémie et, en cas d'indication clinique, le pH sanguin, les taux de lactates, de pyruvates et de metformine. En cas de survenue d'une forme quelconque d'acidose, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

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

L'administration conjointe de plusieurs doses de dapagliflozine et de metformine n'altère pas de manière significative la pharmacocinétique de la dapagliflozine ou de la metformine chez les sujets en bonne santé.

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée pour Xigduo. Les affirmations suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives de chacun des médicaments.

Dapagliflozine

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques

Ce médicament peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Interactions pharmacocinétiques

Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuroconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9).

Lors d'études *in vitro*, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, ce médicament ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

Les études d'interaction, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains suggèrent que la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'est pas modifiée par la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine.

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.

Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la pioglitazone, de la sitagliptine, du glimépiride, de l'hydrochlorothiazide, du bumétanide, du valsartan, de la digoxine (un substrat de la P-gp) ou de la warfarine (S-warfarine, un substrat du CYP2C9), ou les effets anticoagulants de la warfarine mesurés par l'INR. L'association d'une seule dose de dapagliflozine 20 mg et de simvastatine (un substrat du CYP3A4) a entraîné une augmentation de 19 % de l'ASC de la simvastatine et de 31 % de l'ASC de la simvastatine acide. L'augmentation de l'exposition à la simvastatine et à la simvastatine acide n'est pas considérée cliniquement significative.

Autres interactions

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire, des produits de phytothérapie et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'ont pas été étudiés.

Population pédiatrique

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

Metformine

Associations non recommandées

Le risque d'acidose lactique est majoré en cas d'intoxication éthylique aiguë (notamment en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique) en raison de la présence de metformine, une des substances actives de ce médicament (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

Les substances cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C_{max} de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés lors d'examens radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale, conduisant à une accumulation de metformine et à un risque d'acidose lactique. Par conséquent, la prise de ce médicament doit être interrompue avant ou au moment du test et ne pas être rétablie dans les 48 heures suivantes, et uniquement après réévaluation de la fonction rénale et constatation de son fonctionnement normal (voir rubrique 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

Les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse, peuvent accroître le risque d'acidose lactique en raison de leur potentiel à affaiblir la fonction rénale.

Insuline et sécrétagogues d'insuline

L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémifiants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la metformine (voir rubriques 4.2 et 4.8).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de Xigduo ou de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études chez le rat traité par la dapagliflozine ont révélé une toxicité pour le rein en développement durant la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Des données limitées issues de l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indiquent pas une augmentation du risque de malformation congénitale. Les études chez l'animal avec la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Si la patiente souhaite être enceinte, et au cours de la grossesse, il est recommandé que le diabète ne soit pas traité par ce produit, mais l'insuline sera utilisée pour maintenir le taux de glycémie aussi proche que possible de la normale afin de réduire le risque de malformations fœtales associées à des taux de glycémie anormaux.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament ou la dapagliflozine (et/ou ses métabolites) sont excrétés dans le lait humain. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits dans le cadre de l'allaitement (voir rubrique 5.3). La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait maternel humain. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu.

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

Fertilité

L'effet de ce médicament ou de la dapagliflozine sur la fertilité n'a pas été étudié chez les humains. La dapagliflozine n'a entraîné aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles, quelle que soit la dose testée. En ce qui concerne la metformine, les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

La dapagliflozine ou la metformine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation conjointe de ce médicament avec d'autres anti-hyperglycémifiants connus pour provoquer une hypoglycémie.

4.8 Effets indésirables

La bioéquivalence de Xigduo a été démontrée en cas d'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine (voir la rubrique 5.2). Aucun essai clinique thérapeutique n'a été réalisé avec les comprimés de Xigduo.

Dapagliflozine associée à la metformine

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de

l'analyse poolée pré-spécifiée des 12 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo réalisées (voir Dapagliflozine, Résumé du profil de sécurité, ci-dessous). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse poolée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine.

Dapagliflozine

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse poolée pré-spécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides hypoglycémisants et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans des études cliniques contrôlées versus placebo avec la dapagliflozine en association à la metformine, la dapagliflozine seule et la metformine seule et sur l'expérience post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose-dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes. Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables des études cliniques avec la dapagliflozine et la metformine à libération immédiate et des données de post-commercialisation^a

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*,b,c} Infection des voies urinaires ^{*,b,d}	Infection fongique ^{**}		
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b		Déplétion volémique ^{b,e} Soif ^{**}	Acidocétose diabétique ^k	Acidose lactique Carence en vitamine B12 ^{h,§}
<i>Affections du système nerveux</i>		Trouble du goût [§] Sensation vertigineuse			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux ^{i,§}		Constipation ^{**} Sécheresse buccale ^{**}		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Troubles de la fonction hépatique [§] Hépatite [§]
<i>Affections de la</i>					Urticaire [§]

<i>peau et du tissu sous-cutané</i>					Erythème [§] Prurit [§]
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale [*]			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nycturie ^{**} Altération de la fonction rénale ^{**,b}		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo vaginal ^{**} Prurit génital ^{**}		
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite ^g Diminution de la clairance rénale de la créatinine ^b Dyslipidémie ^j	Elévation de la créatininémie ^{**} ^b Elévation de l'urémie ^{**} Perte de poids ^{**}		

^aLe tableau présente les effets indésirables observés à partir de données recueillies jusqu'à 24 semaines (court terme) indépendamment de l'intervention glycémique, à l'exception de ceux marqués du symbole §, pour lesquels les catégories d'effets indésirables et de fréquence sont basées sur les informations contenues dans le récapitulatif des caractéristiques du produit de la metformine disponibles au sein de l'Union européenne.

^b Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations.

^c La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

^d L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par *Escherichia*, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

^e La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.

^f La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.

^g La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,3% pour la dapagliflozine 10 mg versus -0,33% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55% ont été rapportées chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo.

^h Un traitement au long cours par la metformine a été associé à une réduction de l'absorption de vitamine B12 très rarement susceptible d'entraîner une carence en vitamine B12 cliniquement significative (par exemple, une anémie mégaloblastique).

ⁱ Les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, les vomissements, les diarrhées, les douleurs abdominales et la perte d'appétit apparaissent plus fréquemment au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas.

^j La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 % ; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 % ; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %.

^k Voir la rubrique 4.4

* Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % des sujets et chez ≥ 0,1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.

Description de certains effets indésirables

Dapagliflozine plus metformine

Hypoglycémie

Lors d'études réalisées avec la dapagliflozine en association à la metformine, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés à des fréquences similaires chez le groupe traité par la

dapagliflozine 10 mg et la metformine (6,9 %) et chez le groupe recevant le placebo et la metformine (5,5 %). Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été observé.

Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été rapporté.

Dapagliflozine

Hypoglycémie

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude.

Pour les études de la dapagliflozine en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association à l'insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Lors d'une étude réalisée en ajout de l'insuline allant jusqu'à 104 semaines, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets sous dapagliflozine 10 mg et insuline aux semaines 24 et 104, respectivement, et chez 0,5 % des sujets traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés, respectivement, chez 40,3 % et 53,1 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg et de l'insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des sujets ayant reçu le placebo et l'insuline.

Déplétion volémique

Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, et se sont réparties de manière équilibrée entre les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4).

Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Infections des voies urinaires

Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets ayant reçu la dapagliflozine comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

Augmentation de la créatinine

Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFG ≥ 60 ml/min/1,73m²), ce groupe d'effets

indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe 30 et < 60 ml/min/1,73m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo).

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

Hormone parathyroïdienne (PTH)

De faibles augmentations du taux de PHT sérique ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées.

L'ostéodensitométrie chez les sujets ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans.

Tumeurs malignes

Lors des essais cliniques, la proportion globale de sujets présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les sujets traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 5.3). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieur à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation.

Population spécifique

Patients âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des sujets traités par la dapagliflozine et 3,8 % des sujets traités par placebo (voir rubrique 4.4). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les sujets de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7% et 0,8 % des sujets traités par la dapagliflozine et par le placebo respectivement (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée. La méthode la plus efficace d'élimination de la metformine et du lactate est l'hémodialyse.

Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains pour des doses orales uniques jusqu'à 500 mg (soit 50 fois la dose maximale recommandée chez l'homme). Ces sujets présentaient des taux de glucose détectables dans l'urine pendant une durée dose-dépendante (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans cas de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique et sans effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence d'hypoglycémie était similaire au placebo. Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose

maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'évènements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être administré en fonction de l'état clinique du patient.

Metformine

Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peuvent provoquer une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, associations de médicaments hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD15

Mécanisme d'action

Xigduo associe deux médicaments anti-hyperglycémisants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la dapagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (K_i : 0,55 nM), sélectif et réversible du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2).

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein, sans expression détectée dans plus de 70 autres tissus incluant le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux, le sein, la vessie et le cerveau. Le SGLT2 est le principal transporteur chargé de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation. La réabsorption du glucose filtré se poursuit malgré la présence d'hyperglycémie dans le diabète de type 2. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine.

L'excrétion urinaire du glucose (glycosurie) induite par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et de poids. L'inhibition du co-transport du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse ainsi qu'à une natriurèse transitoire.

La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs du glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal chargé de l'absorption du glucose.

Metformine

La metformine est un biguanide qui a des effets anti-hyperglycémiant, par diminution des glycémies basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne provoque donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- en diminuant la synthèse hépatique de glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse ;
- en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, ce qui favorise la captation périphérique du glucose et l'utilisation au niveau du muscle ;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de certains types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Effets pharmacodynamiques

Dapagliflozine

Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez les sujets sains et chez ceux atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de la dapagliflozine. Près de 70 g de glucose ont été excrétés dans l'urine chaque jour (soit 280 kcal/jour) avec une dose quotidienne de 10 mg de la dapagliflozine administrée pendant 12 semaines à des sujets atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des sujets atteints de diabète de type 2 et ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant 2 ans.

Cette excrétion urinaire du glucose associée à la dapagliflozine entraîne également une diurèse osmotique ainsi qu'une augmentation du volume urinaire chez les sujets présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les sujets atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine 10 mg était maintenue à 12 semaines et s'élevait à environ 375 ml/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une augmentation légère et transitoire de l'excrétion urinaire du sodium, elle-même non liée à une modification des concentrations de sodium sériques.

L'excrétion urinaire de l'acide urique a également augmenté de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et a été accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. A 24 semaines, les diminutions des concentrations sériques d'acide urique étaient comprises entre -48,3 et -18,3 micromoles/l (de -0,87 à -0,33 mg/dl).

La pharmacodynamique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets en bonne santé. L'inhibition à l'équilibre de la réabsorption rénale du glucose et le volume d'excrétion urinaire du glucose sur une période de 24 heures étaient identiques pour les deux posologies.

Metformine

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

Dans les études cliniques, l'utilisation de la metformine a été associée soit à une stabilisation du poids corporel soit à une perte de poids modeste.

Efficacité et sécurité clinique

L'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine a été étudiée chez les sujets atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés sous metformine seule ou en association avec un inhibiteur DPP-4 (sitagliptine), un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline. Le traitement par dapagliflozine et metformine à toutes les doses a donné des améliorations statistiquement significatives et cliniquement pertinentes du taux d'HbA1c et de glycémie à jeun par rapport au traitement par placebo et

metformine. Ces effets glycémiques pertinents d'un point de vue clinique se sont poursuivis lors de la phase d'extension sur le long terme jusqu'à 104 semaines. Les diminutions du taux d'HbA1c ont été observées dans l'ensemble des sous-groupes incluant le sexe, l'âge, l'origine ethnique, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle initial (IMC). En outre, à la semaine 24, des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives des variations moyennes par rapport au poids initial ont été constatées chez les sujets recevant un traitement combiné par dapagliflozine et metformine par rapport au groupe témoin. La perte de poids s'est maintenue lors de la phase d'extension sur le long terme jusqu'à 208 semaines. De plus, le traitement par la dapagliflozine deux fois par jour associé à la metformine s'est avéré efficace et sûr chez les sujets atteints de diabète de type 2. Par ailleurs, deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines ont été conduites chez des patients présentant un diabète de type 2 et une hypertension insuffisamment contrôlés.

Contrôle glycémique

Lors d'une étude de non-infériorité contrôlée versus un comparateur actif de 52 semaines (avec des périodes d'extension de 52 semaines et de 104 semaines), dapagliflozine 10 mg a été évalué en association à la metformine par rapport à un sulfamide hypoglycémiant (glipizide) en association à la metformine chez des sujets dont le contrôle glycémique est inadéquat (HbA1c > 6,5 % et ≤ 10 %). Les résultats ont mis en évidence une diminution moyenne de l'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 52 similaire à celle observée avec le glipizide, démontrant ainsi une non-infériorité (Tableau 2). A la semaine 104, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était respectivement de -0,32 % pour la dapagliflozine et de -0,14 % pour le glipizide. A la semaine 208, la variation moyenne ajustée par rapport à la valeur initiale de l'HbA1c était respectivement de -0,10 % pour la dapagliflozine et de 0,20 % pour le glipizide. Aux semaines 52, 104 et 208, le pourcentage de patients ayant développé au moins un événement hypoglycémique s'est avéré significativement moins élevé dans le groupe traité par la dapagliflozine (3,5 %, 4,3 % et 5,0 % respectivement) que dans le groupe traité par le glipizide (40,8 %, 47,0 % et 50,0 % respectivement). La proportion de sujets restés dans l'étude aux semaines 104 et 208 était de 56,2 % et 39,7 % pour le groupe traité par la dapagliflozine et 50,0 % et 34,6 % pour le groupe traité par le glipizide.

Tableau 2. Résultats à la semaine 52 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine

Paramètre	Dapagliflozine + metformine	Glipizide + metformine
N ^b	400	401
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,52	-0,52
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	0,00 ^d (-0,11, 0,11)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-3,22	1,44
Différence par rapport au glipizide + metformine ^c (IC 95 %)	-4,65* (-5,14, -4,17)	

^a Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat final

^b Patients randomisés et traités avec les valeurs initiales et au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

^c Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

^d Non infériorité versus l'association glipizide + metformine

* Valeur p < 0,0001

L'utilisation de dapagliflozine en association à la metformine seule, ou à la metformine en association à la sitagliptine, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (en complément ou non d'un hypoglycémiant oral, incluant la metformine) a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA1c à 24 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo (p < 0,0001 ; Tableaux 3, 4 et 5).

La dapagliflozine 5 mg deux fois par jour a entraîné une baisse statistiquement significative du taux d'HbA1c à 16 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo ($p < 0,0001$; Tableau 3).

Les diminutions de l'HbA1c constatées à la semaine 24 ont été maintenues dans les études en association. Pour l'étude en association à la metformine, les diminutions de l'HbA1c ont été maintenues jusqu'à la semaine 102 (les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient respectivement de -0,78 % et 0,02 %) A la semaine 48, pour la metformine en association à la sitagliptine, les variations moyennes ajustées par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo étaient de -0,44 % et 0,15 % respectivement. A la semaine 104 pour l'insuline (associée ou non à d'autres hypoglycémifiants oraux incluant la metformine), les variations moyennes ajustées de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale étaient diminuées de -0,71 % et -0,06 %, respectivement, pour la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Aux semaines 48 et 104, la dose d'insuline est restée stable par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg à une dose moyenne de 76 UI/jour. Dans le groupe placebo, il y a eu une augmentation de 10,5 UI/jour et 18,3 UI/jour par rapport à la valeur initiale (dose moyenne de 84 et de 92 UI/jour), respectivement, aux semaines 48 et 104. La proportion de sujets restés dans l'étude à la semaine 104 était de 72,4 % pour le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg et 54,8 % pour le groupe placebo.

Lors d'une analyse distincte de sujets sous insuline et metformine, des diminutions similaires du taux d'HbA1c à celles constatées chez la population totale participant à l'étude ont été observées chez les sujets traités par la dapagliflozine associée à de l'insuline et à la metformine. A la semaine 24, la variation du taux d'HbA1c par rapport à la valeur initiale chez les sujets traités par la dapagliflozine et l'insuline associées à la metformine était de -0,93 %.

Tableau 3. Résultats des études contrôlées versus placebo (LOCF^a) jusqu'à 24 semaines de dapagliflozine administrée en complément de la metformine ou de metformine et de sitagliptine

	Traitement combiné en complément de					
	Metformine ¹		Metformine ^{1, b}		Metformine ¹ + Sitagliptine ²	
	Dapagliflozine 10 mg une fois par jour	Placebo Une fois par jour	Dapagliflozine 5 mg deux fois par jour	Placebo Deux fois par jour	Dapagliflozine 10 mg une fois par jour	Placebo Une fois par jour
N^c	135	137	99	101	113	113
HbA1c (%)						
Valeur initiale (moyenne)	7,92	8,11	7,79	7,94	7,80	7,87
Variation par rapport à la valeur initiale ^d	-0,84	-0,30	-0,65	-0,30	-0,43	-0,02
Différence par rapport au placebo ^d (IC de 95 %)	-0,54* (-0,74, -0,34)		-0,35* (-0,52, -0,18)		0,40* (-0,58, -0,23)	
Sujets (%) atteignant un taux de HbA1c < 7 %						
Ajustement sur la valeur initiale	40,6**	25,9	38,2** (N=90)	21,4 (N=87)		
Poids (kg)						
Valeur initiale (moyenne)	86,28	87,74	93,62	88,82	93,95	94,17
Variation par rapport à la valeur initiale ^d	-2,86	-0,89	-2,74	-0,86	-2,35	-0,47
Différence par rapport au placebo ^d (IC de 95 %)	-1,97* (-2,63, -1,31)		-1,88*** (-2,52, -1,24)		-1,87* (-2,61, -1,13)	

¹Metformine ≥ 1 500 mg/jour ; ²Sitagliptine 100 mg/jour

^aMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat final (avant intervention si les sujets ont nécessité une intervention)

^bÉtude de 16 semaines contrôlée versus placebo

^cL'ensemble des sujets randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme

^dMoyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

* Valeur p < 0,0001 par rapport au placebo + médicament hypoglycémiant oral

** Valeur p < 0,05 par rapport au placebo + médicament hypoglycémiant oral

*** Le pourcentage de variation du poids a été analysé en tant que principal critère d'évaluation secondaire (p < 0,0001) ; la variation absolue du poids (en kg) a été analysée avec une valeur p nominale (p < 0,0001).

Tableau 4. Résultats d'une étude contrôlée versus placebo de 24 semaines portant sur la dapagliflozine en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant

	Association thérapeutique	
	Sulfamides hypoglycémiants + Metformine ¹	
	Dapagliflozine 10 mg	Placebo
N^a	108	108
HbA1c (%)^b		
Valeur initiale (moyenne)	8,08	8,24
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,86	-0,17
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,69* (-0,89, -0,49)	
Patients (%) atteignant : HbA1c < 7 %		
Données ajustées sur la valeur initiale	31,8*	11,1
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	88,57	90,07
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-2,65	-0,58
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-2,07* (-2,79, -1,35)	

¹Metformine (formulation immédiate ou à libération prolongée) ≥1500 mg/jour plus un sulfamide hypoglycémiant à la dose maximale tolérée, qui doit être au moins la moitié de la dose maximale, reçus pendant au moins 8 semaines avant l'inclusion.

^aPatients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

^bHbA1c analysée avec la méthode LRM (analyse longitudinale de mesures répétées)

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

* p-value < 0.0001 versus placebo + médicament(s) hypoglycémiant(s) oral(oraux)

Tableau 5. Résultats à la semaine 24 (LOCF^a) d'une étude contrôlée versus placebo portant sur la dapagliflozine associée à l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral, y compris la metformine)

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + Insuline ± hypoglycémiants oraux ²	Placebo + Insuline ± hypoglycémiants oraux ²
N^b	194	193
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-0,90	-0,30
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-0,60* (-0,74, -0,45)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,67	0,02
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-1,68* (-2,19, -1,18)	

Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)¹		
Valeur initiale (moyenne)	77,96	73,96
Variation par rapport à la valeur initiale ^c	-1,16	5,08
Différence par rapport au placebo ^c (IC 95 %)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
Sujets avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	19,7**	11,0

^aMéthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat (avant ou le jour de la première augmentation de la dose d'insuline, le cas échéant)

^bTous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme

^cMoyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale et présence d'un hypoglycémiant oral

* Valeur $p < 0,0001$ versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

** Valeur $p < 0,05$ versus placebo + insuline ± hypoglycémiant oral

¹ Augmentation de la dose d'insuline (dont insuline à action rapide, à action intermédiaire et basale) autorisée uniquement chez les sujets répondant à des critères de glycémie à jeun (GAJ) prédéfinis

² Cinquante pour cent des sujets étaient traités exclusivement par de l'insuline au début de l'étude ; 50 % prenaient 1 ou 2 hypoglycémiant oraux en plus de l'insuline : dans ce dernier groupe, 80 % étaient sous metformine seule, 12 % recevaient une thérapie associant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, et le reste des patients était traité par d'autres hypoglycémiant oraux.

Glycémie à jeun

Le traitement par la dapagliflozine en association avec la metformine seule (dapagliflozine 10 mg une fois/jour ou dapagliflozine 5 mg 2 fois/jour) ou la metformine plus la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline a entraîné une réduction statistiquement significative de la glycémie à jeun (-1,90 à -1,20 mmol/l [-34,2 à -21,7 mg/dl]) par rapport au placebo (-0,58 à 0,18 mmol/l [-10,4 à 3,3 mg/dl]) à la semaine 16 (5 mg 2 fois/jour) ou à la semaine 24. Cet effet a été observé à la semaine 1 du traitement et s'est maintenu dans les études prolongées jusqu'à la semaine 104.

Glycémie postprandiale

Le traitement par dapagliflozine 10 mg en association à la sitagliptine avec metformine a entraîné des diminutions de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 24 qui ont été maintenues jusqu'à la semaine 48.

Poids corporel

La dapagliflozine en association à la metformine seule ou à la metformine plus la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (avec ou sans ajout de médicaments oraux abaissant la glycémie, y compris la metformine) a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines ($p < 0,0001$, tableaux 3, 4 et 5). Ces effets ont été maintenus lors des essais à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la metformine plus la sitagliptine comparée au placebo était de -2,07 kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de -2,14 et -2,88 kg.

Dans une étude contrôlée de non-infériorité en association à la metformine versus un comparateur actif, la dapagliflozine a entraîné comparativement au glipizide un changement statistiquement significatif du poids corporel de -4,65 kg à 52 semaines ($p < 0,0001$, tableau 2) qui était maintenue à 104 et 208 semaines (-5,06 kg et -4,38 kg respectivement).

Une étude de 24 semaines chez 182 patients diabétiques utilisant l'absorptiométrie à rayons X double énergie (DXA) a évalué la composition corporelle sous dapagliflozine 10 mg associée à la metformine versus l'association placebo et metformine. Cette étude a montré des réductions du poids corporel et de la masse grasse mesurée par DXA plutôt qu'une perte de tissu maigre ou qu'une perte hydrique sous dapagliflozine. Le traitement par dapagliflozine 10 mg et metformine a révélé une diminution

numérique du tissu adipeux viscéral versus le traitement par placebo et metformine lors d'une sous-étude d'imagerie par résonance magnétique.

Pression artérielle

Dans une analyse poolée prédéfinie de 13 études contrôlées versus placebo, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a entraîné une variation de la pression artérielle systolique de -3,7 mmHg et de la pression artérielle diastolique de -1,8 mmHg par rapport aux valeurs initiales, versus -0,5 mmHg pour la pression artérielle systolique et -0,5 mmHg pour la pression artérielle diastolique dans le groupe placebo à la semaine 24. Des diminutions similaires ont été observées jusqu'à 104 semaines.

Dans deux études contrôlées versus placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et hypertendus (malgré la prise d'un traitement antérieur régulier par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) dans une étude et par IEC ou par ARA-II associé à un traitement antihypertenseur additionnel dans l'autre étude) ont été traités par 10 mg de dapagliflozine ou par placebo. Pour les 2 études, à la semaine 12, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement antidiabétique habituel a entraîné une amélioration de l'HbA1c et une diminution de la pression artérielle systolique, corrigée par rapport à la diminution due à la prise d'un placebo, respectivement de 3,1 et 4,3 mmHg en moyenne.

Tolérance cardiovasculaire

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires dans le programme de développement clinique a été réalisée. Dans le programme de développement clinique, 34,4 % des sujets présentaient des antécédents de maladies cardiovasculaires (à l'exclusion de l'hypertension) en début d'étude et 67,9 % avaient une hypertension. Les épisodes cardiovasculaires ont été évalués par un comité indépendant. Le critère d'évaluation principal était le délai d'apparition du premier des événements suivants : décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde (IM) ou hospitalisation pour angor instable. Les premiers épisodes de ces événements sont survenus à un taux de 1,62 % par patient-année chez les sujets traités par la dapagliflozine et de 2,06 % par patient-année chez les sujets ayant reçu le comparateur. Le risque relatif entre la dapagliflozine et le comparateur était de 0,79 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 0,58 ; 1,07), indiquant que dans cette analyse la dapagliflozine n'est pas associée à une augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2. Les décès cardiovasculaires, IM et AVC ont été observés avec un risque relatif de 0,77 (95 % IC : 0,54, 1,10).

Patients présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 %

Dans une analyse prédéterminée de sujets présentant un taux d'HbA1c initial $\geq 9,0$ %, le traitement par la dapagliflozine 10 mg a permis d'obtenir une diminution statistiquement significative du taux d'HbA1c à la semaine 24 lorsque celui-ci était administré en complément de la metformine (ajustement de la variation moyenne par rapport à la valeur initiale : -1,32 % et -0,53 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement).

Metformine

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

- une réduction significative du risque absolu de toutes les complications liées au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements pour 1000 années-patients) par rapport au régime alimentaire seul (43,3 événements pour 1000 années-patients) ($p = 0,0023$) et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémifiants et insuline (40,1 événements pour 1000 années-patients) ($p = 0,0034$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine : 7,5 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 12,7 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,017$) ;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine : 13,5 événements pour 1000 années-patients, par rapport au régime seul : 20,6 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,011$) et par rapport aux groupes combinés recevant une

- monothérapie par sulfamides hypoglycémiantes et insuline : 18,9 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine : 11 événements pour 1000 années-patients, régime seul : 18 événements pour 1000 années-patients ($p = 0,01$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xigduo dans le traitement du diabète de type 2 dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les comprimés combinés de Xigduo sont considérés comme bioéquivalents à l'administration conjointe de doses correspondantes de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine administrées ensemble sous la forme de comprimés distincts.

La pharmacocinétique de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour et de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour a été comparée chez des sujets en bonne santé. L'administration de 5 mg de dapagliflozine deux fois par jour a donné des expositions globales (ASC_{ss}) similaires sur une durée de 24 heures au 10 mg de dapagliflozine administré une fois par jour. Comme prévu, la dapagliflozine 5 mg administrée deux fois par jour, par rapport aux 10 mg de dapagliflozine une fois par jour, donnait des concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine plus basses (C_{max}) et des concentrations plasmatiques minimales de dapagliflozine plus élevées (C_{min}).

Interaction alimentaire

L'administration de ce médicament chez des volontaires en bonne santé après un repas à forte teneur lipidique a démontré la même exposition pour la dapagliflozine et la metformine qu'à jeun. Le repas a provoqué un retard de 1 à 2 heures du pic de concentration et une diminution de la concentration plasmatique maximale de 29 % de dapagliflozine et de 17 % de metformine. Ces variations ne sont pas considérées comme étant significatives d'un point de vue clinique.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée au sein de la population pédiatrique.

Les affirmations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques de chaque substance active de ce médicament.

Dapagliflozine

Absorption

La dapagliflozine était rapidement bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) étaient généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs C_{max} et ASC_{τ} à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/ml et 628 ng·h/ml. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg est de 78 %.

Distribution

La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison protéique n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique). Le volume moyen de distribution de la dapagliflozine à l'état d'équilibre était de 118 l.

Biotransformation

La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement sous forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ou les autres métabolites ne contribuent pas aux effets hypoglycémiantes. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est

médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.

Élimination

La demi-vie plasmatique terminale moyenne ($t_{1/2}$) de la dapagliflozine est de 12,9 heures après la prise par voie orale d'une seule dose de dapagliflozine 10 mg chez les sujets sains. La clairance systémique totale moyenne de dapagliflozine administrée par voie intraveineuse était de 207 ml/min. La dapagliflozine et les métabolites associés sont principalement éliminés via l'excrétion urinaire, avec moins de 2 % de dapagliflozine sous sa forme inchangée. Après administration d'une dose de 50 mg de [14 C]-dapagliflozine, 96 % ont été retrouvés, 75 % dans l'urine et 21 % dans les selles. Dans les selles, 15 % environ de la dose est éliminée sous forme de molécule initiale.

Linéarité

L'exposition à la dapagliflozine augmente proportionnellement à la dose allant de 0,1 à 500 mg. Des administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines n'ont pas modifié sa pharmacocinétique dans le temps.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

À l'état d'équilibre (dose quotidienne unique de 20 mg de la dapagliflozine pendant 7 jours), les sujets atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (déterminée par la clairance plasmatique du iohexol) présentaient une exposition systémique moyenne à la dapagliflozine supérieure de 32 %, 60 % et 87 %, respectivement, à celle des diabétiques de type 2 ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire du glucose à 24 heures à l'état d'équilibre dépendait fortement de la fonction rénale. Les sujets atteints d'un diabète de type 2 et présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ont ainsi respectivement éliminé 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement supérieures de 12 % et 36 %, à celles des témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C), les valeurs C_{max} et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.

Sexe

L'ASC_{ee} moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

Origine ethnique

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée entre les patients d'origine caucasienne, d'origine afro-américaine ou d'origine asiatique en matière d'exposition systémique.

Poids corporel

L'exposition à la dapagliflozine était diminuée par la prise de poids. En conséquence, les patients de faible poids peuvent avoir une exposition plus ou moins augmentée et les patients avec un poids élevé peuvent avoir une exposition plus ou moins diminuée. Toutefois, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée.

Metformine

Absorption

Après administration d'une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg ou de 850 mg de metformine est d'environ 50 % à 60 % chez des sujets sains. Après administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était de 20 % à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. La pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses et schémas posologiques habituels, les concentrations plasmatiques à l'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans les études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas excédé 5 µg/ml, même aux posologies maximales.

Distribution

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

Biotransformation

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme.

Élimination

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

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'une réduction de la fonction rénale (selon la clairance mesurée de la créatinine), la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale diminue proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine, entraînant ainsi une hausse du taux de metformine dans le plasma.

5.3 Données de sécurité préclinique

Administration conjointe de la dapagliflozine et de la metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les affirmations suivantes reflètent les données de sécurité préclinique de chaque substance active de Xigduo.

Dapagliflozine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. La dapagliflozine n'a pas induit de tumeurs que ce soit chez les souris ou les rats à chacune des doses évaluées lors des études de carcinogénicité d'une durée de deux ans.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

L'administration directe de dapagliflozine à de jeunes rats en période de sevrage et l'exposition indirecte en fin de gestation (périodes correspondant aux deuxième et troisième trimestres de grossesse en matière de maturation rénale humaine) et pendant l'allaitement sont chacune associées à une incidence et/ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes et tubulaires chez la descendance.

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose. L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois.

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Lors d'études complémentaires portant sur le développement embryo-fœtal chez les rats et les lapins, la dapagliflozine a été administrée selon des intervalles coïncidant avec les phases majeures de l'organogénèse de chacune des espèces. Aucune des doses testées n'a induit de toxicité maternelle ou sur le développement chez les lapins. La plus forte dose testée était associée à une exposition systémique environ 1 191 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme. Chez les rats, la dapagliflozine ne s'est révélée ni embryolétale ni tératogène à des expositions jusqu'à 1 441 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Metformine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Hydroxypropylcellulose (E463)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Stéarate de magnésium (E470b)
Glycolate d'amidon sodique de type A

Pelliculage :

Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1520(iii))
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette PVC/PCTFE/Alu.

Conditionnements :

14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.

60 x 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes unitaires pré-découpées.

Conditionnement multiple de 196 (2 conditionnements de 98) comprimés pelliculés dans des plaquettes non pré-découpées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimés

EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimés

EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimés

EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimés

EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimé (unidose)

EU/1/13/900/012 Xigduo 5 mg/1000 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)

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

16 janvier 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS ET RESTRICTION EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

Bristol Myers Squibb S.r.l.
Loc. Fontana del Ceraso
Anagni, 03012
Italie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR .

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception des nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI - AVEC LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/13/900/001
EU/1/13/900/002
EU/1/13/900/003
EU/1/13/900/004
EU/1/13/900/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI EXTERIEUR - COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE - AVEC LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 196 (2 conditionnements de 98) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/900/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE

ETUI INTERIEUR – COMPOSANT D’UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE – SANS BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés. Composant d’un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D’ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/900/006

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/850 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI – AVEC BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés pelliculés
28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
60 comprimés pelliculés
60 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

EU/1/13/900/007
EU/1/13/900/008
EU/1/13/900/009
EU/1/13/900/010
EU/1/13/900/011

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI EXTERIEUR - COMPOSANT D'UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE - AVEC LA BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Conditionnement multiple : 196 (2 conditionnements de 98) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/900/012

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE

ETUI INTERIEUR – COMPOSANT D’UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE – SANS BLUE BOX

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

98 comprimés pelliculés. Composant d’un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D’ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/900/012

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

xigduo 5 mg/1000 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

PLAQUETTES (PERFOREES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés
dapagliflozine/ metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

PLAQUETTES (NON PERFOREES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés
dapagliflozine/ metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Plaquette de 10 comprimés : {logo jour/nuit}

Plaquette de 14 comprimés: Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.

{logo jour/nuit}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

PLAQUETTES (PERFOREES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés
dapagliflozine/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES (NON PERFOREES)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés
dapagliflozine/metformine HCl

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

AstraZeneca AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Plaquette de 10 comprimés : {logo jour/nuit}

Plaquette de 14 comprimés: Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.

{logo jour/nuit}

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés **Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés** dapagliflozine/chlorhydrate de metformine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Xigduo et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xigduo
3. Comment prendre Xigduo
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Xigduo
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Xigduo et dans quel cas est-il utilisé ?

Ce médicament contient deux substances différentes appelées dapagliflozine et metformine. Ce sont tous deux des médicaments de la classe des antidiabétiques oraux.

Ce médicament est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) pour traiter un type de diabète appelé « diabète de type 2 », qui se développe généralement avec l'âge. Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Ceci induit un niveau élevé de sucre (glucose) dans votre sang. La dapagliflozine agit en éliminant l'excès de sucre de votre organisme par les urines et abaisse le taux de sucre dans votre sang. La metformine agit principalement en inhibant la production de glucose par le foie.

- Ces médicaments destinés au traitement du diabète sont à prendre par voie orale.
- Ce médicament se prend en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique.
- Ce médicament est utilisé si différents traitements antidiabétiques, associés à un régime et à de l'exercice physique ne suffisent pas à contrôler votre diabète.

- Votre médecin peut vous demander de prendre ce médicament seul ou en association avec d'autres antidiabétiques. Il peut s'agir d'un autre médicament à prendre par voie orale et/ou d'insuline administrée par injection.
- Si vous prenez déjà séparément des comprimés de dapagliflozine et des comprimés de metformine, votre médecin peut vous demander de passer à ce médicament. Afin d'éviter tout surdosage, ne continuez pas à prendre des comprimés de dapagliflozine et de metformine si vous prenez ce médicament.

Il est important de continuer à suivre les conseils que vous a donnés votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en matière de régime alimentaire et d'exercice physique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Xigduo ?

Ne prenez jamais Xigduo

- si vous êtes allergique à la dapagliflozine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez déjà fait un coma diabétique.
- si vous souffrez d'une affection appelée « acidocétose diabétique », un problème susceptible d'être associé au diabète. Les signes comprennent une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, une douleur au niveau de l'estomac, une respiration rapide et profonde, un endormissement, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration.
- si vous souffrez de troubles rénaux.
- si vous souffrez d'une infection sévère
- si votre organisme a perdu beaucoup d'eau (déshydratation), par exemple suite à des diarrhées prolongées ou sévères, ou si vous avez vomi plusieurs fois d'affilée.
- si vous avez des antécédents récents de crise cardiaque ou si vous présentez une insuffisance cardiaque ou des problèmes de circulation sanguine graves ou des difficultés à respirer.
- si vous souffrez de troubles hépatiques.
- si vous buvez de grandes quantités d'alcool (que ce soit tous les jours ou uniquement occasionnellement) (voir la rubrique « Xigduo avec de l'alcool »).

Ne prenez pas ce médicament si vous êtes dans un des cas ci-dessus.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament, et au cours du traitement :

- si vous avez un « diabète de type 1 ». Ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune et votre organisme ne produit pas d'insuline.
- si vous présentez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, une douleur au niveau de l'estomac, une soif intense, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être un signe « d'acidocétose diabétique », un problème que vous pouvez avoir avec le diabète si le taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang a augmenté dans les examens. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté lors de jeûnes prolongés, une consommation excessive d'alcool, une déshydratation, des réductions soudaines des doses d'insuline ou un besoin plus élevé en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.
- si vous présentez une « acidose lactique » : la metformine, une des substances actives de ce médicament, peut provoquer un effet indésirable rare, mais grave appelé acidose lactique (une accumulation d'acide lactique dans le sang) qui peut entraîner le décès. Les signes incluent le fait de se sentir ou d'être très malade, des vomissements, des maux d'estomac, des crampes musculaires, une fatigue importante ou une respiration difficile. L'acidose lactique constitue une

urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Si cela vous arrive, vous pouvez avoir besoin d'un traitement hospitalier immédiat, car l'acidose lactique peut aboutir à un coma. Arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche (voir la rubrique 4). Prenez la boîte de médicament avec vous.

- si vous souffrez de troubles rénaux. Votre médecin vérifiera votre fonction rénale.
- si vous présentez des taux très élevés de glucose dans le sang susceptibles de provoquer votre déshydratation (perte trop importante de fluides corporels). Les signes possibles de déshydratation sont énumérés en haut de la rubrique 4. Avant de commencer à prendre ce médicament, informez votre médecin si vous présentez l'un de ces signes.
- si vous prenez des médicaments destinés à abaisser la pression artérielle (antihypertenseurs) et que vous avez des antécédents de pression artérielle basse (hypotension). Des informations plus détaillées sont données ci-dessous dans « Autres médicaments et Xigduo ».
- si vous avez des antécédents de cardiopathie grave ou si vous avez eu un accident vasculaire cérébral.
- si vous avez ou si vous développez des nausées, des vomissements ou de la fièvre ou si vous êtes incapable de manger ou de boire. Ces situations peuvent entraîner une déshydratation. Votre médecin peut vous demander d'arrêter de prendre ce médicament jusqu'à ce que vous récupériez afin de prévenir toute déshydratation.
- si vous souffrez régulièrement d'infections urinaires. Ce médicament peut provoquer des infections urinaires et votre médecin peut souhaiter vous surveiller plus attentivement. Votre médecin peut envisager de changer temporairement votre traitement si vous développez une infection grave.
- si vous avez 75 ans ou plus, vous ne devez pas commencer à prendre ce médicament. Ceci en raison d'une sensibilité possible plus importante à certains effets indésirables.
- si vous prenez un autre antidiabétique qui contient de la « pioglitazone », vous ne devez pas commencer à prendre ce médicament.
- si vous présentez une élévation du taux de globules rouges dans vos analyses sanguines.
- si vous devez subir une opération sous anesthésie. Vous devez arrêter de prendre Xigduo au moins 48 heures avant l'intervention chirurgicale prévue sous anesthésie générale et vous ne devez pas recommencer le traitement avant un délai minimal de 48 heures après l'intervention. Suivez les instructions de votre médecin avant d'arrêter et de redémarrer votre traitement.
- si vous devez avoir une injection d'un médicament appelé produit de contraste qui contient de l'iode, par exemple avant une radiographie ou un scanner. Il faudra en informer votre médecin et arrêter de prendre ce médicament pendant une certaine période de temps et pendant au moins 2 jours ou plus après l'examen, en fonction du fonctionnement de vos reins. Assurez-vous de demander conseil auprès de votre médecin pour savoir quand redémarrer le traitement.

Si l'un des cas décrits ci-dessus s'applique à vous (ou si vous avez des doutes), consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Fonction rénale

Vous devez subir un examen des reins avant de commencer à prendre ce médicament et au moins une fois par an pendant le traitement.

Glucose urinaire

En raison du mode d'action de ce médicament, le test de sucre dans vos urines sera positif en étant sous ce médicament.

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, puisqu'il n'a pas été étudié chez ces patients.

Autres médicaments et Xigduo

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin tout particulièrement :

- si vous prenez un médicament utilisé pour éliminer l'eau de votre organisme (diurétique). Votre médecin peut vous demander d'arrêter ce médicament. Les signes éventuels de pertes hydriques excessives sont énumérés au début de la rubrique 4 intitulée « Effets indésirables éventuels ».
- si vous prenez d'autres traitements qui font baisser la quantité de sucre dans votre sang comme l'insuline ou un médicament de type « sulfamide hypoglycémiant ». Votre médecin peut envisager de réduire la dose de ces autres médicaments afin d'éviter que vos taux de sucre dans le sang soient trop bas (hypoglycémie).
- si vous prenez de la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques.
- si vous utilisez des bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes) qui sont utilisés pour traiter l'asthme.
- si vous utilisez des corticostéroïdes, qui sont utilisés pour traiter l'inflammation dans les maladies telles que l'asthme et l'arthrite.

Xigduo avec de l'alcool

Évitez l'alcool, y compris les médicaments contenant de l'alcool, pendant que vous prenez ce médicament car l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous devez arrêter de prendre ce médicament si vous devenez enceinte, puisqu'il n'est pas recommandé pendant les deuxième et troisième trimestres (les six derniers mois) de la grossesse. Consultez votre médecin pour connaître le meilleur moyen de maîtriser votre glycémie pendant votre grossesse.

Consultez votre médecin si vous envisagez d'allaiter ou que vous allaitez avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous allaitez. On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas ou a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. La prise de celui-ci avec d'autres médicaments qui diminuent la quantité de sucre dans votre sang, telle que l'insuline ou un médicament de type « sulfamide hypoglycémiant », peut entraîner un taux de sucre trop bas (hypoglycémie) qui peut provoquer des symptômes comme une faiblesse, des sensations vertigineuses, une augmentation de la transpiration, une augmentation des battements cardiaques, des troubles de la vision ou des difficultés à se concentrer, et peut affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de véhicule ou machine si vous commencez à ressentir ces symptômes.

3. Comment prendre Xigduo ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Dose recommandée

- La dose de ce médicament que vous prendrez varie en fonction de votre état de santé et des doses de metformine et/ou de comprimés individuels de dapagliflozine et de metformine que vous prenez actuellement. Votre médecin vous indiquera exactement le dosage de ce médicament à prendre.
- La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour.

Mode d'administration

- Avalez le comprimé en entier avec un demi-verre d'eau.
- Prenez votre comprimé pendant les repas. Cela permet de réduire les risques d'effets indésirables au niveau de l'estomac.
- Prenez votre comprimé deux fois par jour, une fois le matin (petit-déjeuner) et une fois le soir (souper).

Votre médecin peut vous prescrire ce médicament en complément d'autre(s) traitement(s) afin de faire baisser la quantité de sucre dans votre sang. Il peut s'agir d'un(de) médicament(s) par voie orale ou d'insuline administrée par injection. N'oubliez pas de prendre cet(ces) autre(s) traitement(s) prescrit par votre médecin. Vous aurez ainsi de meilleures chances de voir votre état de santé s'améliorer.

Régime alimentaire et exercice

Vous devez poursuivre votre régime et faire de l'exercice pour contrôler votre diabète, même si vous prenez ce médicament. Il est donc important de continuer à suivre les conseils que votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère vous a donnés en termes de régime alimentaire et d'exercice. En particulier, si vous suivez un régime amaigrissant pour diabétiques, ne l'interrompez pas sous ce médicament.

Si vous avez pris plus de Xigduo que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés de Xigduo que vous n'auriez dû, il se peut que vous souffriez d'acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique incluent le fait de se sentir ou d'être très malade, des vomissements, des maux d'estomac, des crampes musculaires, une fatigue importante ou une respiration difficile. Si cela vous arrive, vous pouvez avoir besoin d'un traitement hospitalier immédiat, car l'acidose lactique peut aboutir à un coma. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez un médecin ou l'hôpital le plus proche (voir la rubrique 4). Prenez la boîte de médicament avec vous.

Si vous oubliez de prendre Xigduo

Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Xigduo

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en avoir préalablement parlé à votre médecin. Votre glycémie pourrait augmenter sans ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Xigduo et contactez immédiatement un médecin si vous constatez l'un des effets indésirables sévères ou potentiellement sévères suivants :

- **Acidose lactique.** La metformine, une des substances actives de ce médicament, peut provoquer un effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) mais grave appelé « acidose lactique ». Il s'agit d'une accumulation d'acide lactique dans le sang qui peut entraîner la mort. L'acidose lactique constitue une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. Elle survient en particulier chez les patients dont les reins ne fonctionnent pas correctement.

Les signes d'« acidose lactique » sont les suivants :

- se sentir ou être très malade
- vomissements, maux d'estomac
- crampes musculaires

- fatigue importante
- respiration difficile.

Si cela vous arrive, vous pouvez avoir besoin d'un traitement hospitalier immédiat, car l'acidose lactique peut aboutir à un coma. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez un médecin ou l'hôpital le plus proche. Prenez la boîte de médicament avec vous.

Arrêtez de prendre Xigduo et consultez un médecin dès que possible si vous constatez l'un des effets indésirables sévères ou potentiellement sévères suivants :

- **Déshydratation : perte trop importante de fluides corporels**, effet indésirable peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100).

Les signes de déshydratation sont les suivants :

- bouche très sèche ou pâteuse, sensation de soif importante
- besoin de sommeil ou fatigue importants
- perte d'eau (urine) faible ou nulle
- rythme cardiaque rapide.

- **Infection urinaire**, effet indésirable fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

Les signes d'infection urinaire sévère sont les suivants :

- fièvre et/ou frissons
- sensation de brûlure pendant la miction (évacuation des urines)
- douleur dans le dos ou sur le côté.

Bien que cela soit peu fréquent, si vous observez du sang dans vos urines, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Acidocétose diabétique**, vue rarement (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)

Les signes d'acidocétose diabétique sont (voir également la rubrique 2 Avertissements et précautions):

- Augmentation du taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang
- Perte rapide de poids
- Sensation de nausée ou vomissement
- Douleur au niveau l'estomac
- Soif intense
- Respiration rapide et profonde
- Confusion
- Somnolence ou fatigue inhabituelle
- Une odeur sucrée de votre haleine, un goût sucré ou un goût métallique dans votre bouche ou une odeur anormale de votre urine ou de votre transpiration

Ceci peut survenir indépendamment du taux de sucre dans votre sang. Le médecin peut décider d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement par Xigduo.

Contactez votre médecin dès que possible si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- **Taux de sucre dans le sang bas (hypoglycémie)** effet indésirable très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10) - en cas de prise de ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre de votre sang tel que l'insuline

Les signes d'hypoglycémie sont les suivants :

- tremblements, sudation, anxiété importante, rythme cardiaque rapide
- sensation de faim, maux de tête, changement de la vision
- changement d'humeur ou sensation de confusion.

Votre médecin vous indiquera comment traiter votre hypoglycémie et la marche à suivre si vous présentez l'un quelconque des signes indiqués ci-dessus.

Les autres effets indésirables incluent :

Très fréquents (peut affecter plus d'1 personne sur 10)

- nausées, vomissements
- diarrhées ou maux d'estomac
- perte d'appétit

Fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- infection génitale (candidose) du pénis ou du vagin (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelles)
- douleurs dorsales
- miction (évacuation des urines) plus importante que d'habitude ou besoin d'uriner plus fréquent
- changement du taux de cholestérol ou de graisses dans le sang (décelé dans une prise de sang)
- changement du taux de globules rouges dans le sang (décelé dans une prise de sang)
- modification du goût
- sensations vertigineuses

Peu fréquents (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- soif
- constipation
- inconfort pendant la miction (urine)
- réveils nocturnes pour uriner
- sécheresse de la bouche
- perte de poids
- changements dans les analyses sanguines (créatinine ou urée)
- diminution de la fonction rénale

Très rares (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réduction des taux sanguins de vitamine B12
- anomalies au niveau des tests hépatiques, inflammation du foie (hépatite)
- rougeurs de la peau (érythème), démangeaisons ou éruptions avec démangeaisons (urticaires)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Xigduo

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette ou l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Xigduo

- Les substances actives sont la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine (metformine HCl).

Chaque comprimé pelliculé (comprimé) de Xigduo 5 mg/850 mg contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Chaque comprimé pelliculé (comprimé) de Xigduo 5 mg/1000 mg contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine.

- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose (E463), cellulose microcristalline (E460(i)), stéarate de magnésium (E470b), glycolate d'amidon sodique.
 - pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1520(iii)), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxydes de fer (E172).

Qu'est-ce que Xigduo et contenu de l'emballage extérieur

- Xigduo 5 mg/850 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 9,5 x 20 mm de forme ovale et de couleur marron. Ils portent la mention « 5/850 » d'un côté et « 1067 » de l'autre côté.
- Xigduo 5 mg/1000 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 10,5 x 21,5 mm de forme ovale et de couleur jaune. Ils portent la mention « 5/1000 » d'un côté et « 1069 » de l'autre côté.

Les comprimés pelliculés de Xigduo 5 mg/850 mg et les comprimés pelliculés de Xigduo 5 mg/1000 mg sont disponibles sous plaquette PVC/PCTFE/Alu. Les présentations comprennent 14, 28, 56 et 60 comprimés pelliculés sous plaquettes non pré-découpées, 60 x 1 comprimés pelliculés sous plaquettes pré-découpées unidoses et conditionnement multiple contenant 196 (2 conditionnements de 98) comprimés pelliculés sous plaquettes non pré-découpées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca GmbH
Tinsdaler Weg 183
22880 Wedel
Allemagne

Bristol-Myers Squibb Company
Contrada Fontana del Ceraso
IT-03012 Anagni (FR)

Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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