RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
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).

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

Xigduo 5 mg/1000 mg, comprimés pelliculés
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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xigduo est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique:
- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Adultes dont la fonction rénale est normale (Débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 90 mL/min)

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).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments pour le traitement du diabète
Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète, 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
Un DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs pouvant augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être revus avant d'envisager une initiation de la metformine chez des patients présentant un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de Xigduo n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

Table 1. Dosage chez les patients présentant une affection rénale

DFG mL/min	La metformine	La dapagliflozine
60-89	La dose quotidienne maximale est de 3000 mg. Des réductions de dose peuvent être envisagées en fonction de l'altération de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 10 mg.
45-59	La dose quotidienne maximale est de 2000 mg. La dose d'initiation est au plus la moitié de la dose maximum.	La dose quotidienne maximale est de 10 mg.
30-44	La dose quotidienne maximale est de 1000 mg. La dose d'initiation est au plus la moitié de la dose maximum.	La dose quotidienne maximale est de 10mg. L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine est réduite.
<30	La metformine est contre-indiquée.	La dose quotidienne maximale est de 10mg. En raison d'une expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min. L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine est probablement absente.

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).

Sujets 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).

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 ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (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

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

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale
L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et est réduite chez les patients avec un DFG < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

La metformine est excrétée par le rein et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmente le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4). La fonction rénale doit être évaluée avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2).La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

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 AINS.

Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension
En raison de son mécanisme d'action, la dapagliflozine augmente la diurèse, ce qui pourrait être à l'origine de la baisse modérée de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Celle-ci pourrait être plus prononcée chez les patients avec des glycémies très élevées.

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

En cas de conditions intercurrentes qui peuvent entraîner une déplétion volémique (par exemple : une maladie gastro-intestinale), 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 et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (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 (250 mg/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. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et 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.

Une acidocétose prolongée et une glucosurie prolongée ont été observées avec la dapagliflozine. Après l'arrêt de la dapagliflozine, l'acidocétose peut persister plus longtemps que ne le laisse supposer la demi-vie plasmatique (voir rubrique 5.2). Les périodes prolongées d'acidocétose peuvent

être liées à des facteurs indépendants de la dapagliflozine, tels qu'une carence en insuline.

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 Xigduo chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et Xigduo ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1. Dans les études portant sur le diabète de type 1, l'ACD a été rapportée fréquemment.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)
Des cas de fasciite nécrosante du périnée (aussi appelée «gangrène de Fournier») survenus après mise sur le marché ont été rapportés chez des patients de sexe masculin et féminin prenant des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique 4.8). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital des patients nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

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

Infections des voies urinaires
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.

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques.

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).

Insuffisance cardiaque
L'expérience avec la dapagliflozine chez des patients de classe New York Heart Association (NYHA) IV est limitée.

Augmentation de l'hématocrite
Une augmentation de l'hématocrite a été observée lors du traitement par dapagliflozine (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une élévation prononcée de l'hématocrite doivent être surveillés et la recherche d'une maladie hématologique sous-jacente doit être explorée.

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

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

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

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.

Diminution/carence en vitamine B_{12}
La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B_{12}. Le risque de faibles taux de vitamine B_{12} augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B_{12}. En cas de suspicion de carence en vitamine B_{12} (par exemple en cas d'anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B_{12} doivent être contrôlés. Une surveillance périodique de la vitamine B_{12} pourrait être nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B_{12}. Le traitement avec de la metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et non contre-indiqué et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B_{12} doit être fourni conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

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

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

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 hypoglycémiants, 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 glucuronoconjugaison 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
La dapagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et entraîner une diminution des taux sanguins de lithium. La concentration sérique de lithium doit être plus fréquemment contrôlée après l'instauration de la dapagliflozine. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.

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.

Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)
L'évaluation du contrôle glycémique par le test 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG sont non fiables pour l'évaluation du contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.

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

Metformine
Associations non recommandées
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.

Alcool
Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement 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.

Produits de contraste iodés
L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Xigduo doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Associations nécessitant des précautions d'emploi
Les glucocorticoïdes (systémiques et topiques), les bêta-2 agonistes et les diurétiques possèdent une activité hyperglycémiante 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.

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

Insuline et sécrétagogues d'insuline
L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, 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

Xigduo 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-hyperglycémiants 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 13 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 les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine.

L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspécifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées *versus* placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (étude DECLARE, voir rubrique 5.1), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales.

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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2. 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
Infections et infestations		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées[*,b,c] Infection des voies urinaires[*,b,d]	Infection fongique[**]		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)[b,j]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)[b]	Diminution/ carence en vitamine B12[j,§]	Déplétion volémique[b,e] Soif[**]	Acidocétose diabétique[b,j,k]	Acidose lactique
Affections du système nerveux		Trouble du goût[§] Sensation vertigineuse			
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux[h, §]		Constipation[**] Sécheresse buccale[**]		
Affections hépatobiliaires					Troubles de la fonction hépatique[§] Hépatite[§]
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash[l]			Urticaire[§] Erythème[§] Prurit[§]
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale[*]			
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie[*,f]	Nycturie[**]		Néphrite tubulo-interstitielle
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvo vaginal[**] Prurit génital[**]		
Investigations		Augmentation de l'hématocrite[g] Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial[b] Dyslipidémie[i]	Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial [**,b] Elévation de l'urémie[**] Perte de poids[**]		

[a]Le 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 § (voir ci-dessous).
[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, uréthrite, 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 2,30 % 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]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.
[i]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 %.
[j]Voir la rubrique 4.4
[k]Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence est basée sur le taux annuel.
[l]L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo et *versus* substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement.
[*]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.
[§]Les catégories d'effets indésirables et de fréquence pour la metformine sont basées sur les informations contenues dans le récapitulatif des caractéristiques du produit de la metformine disponibles au sein de l'Union européenne.

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. Des observations similaires ont été faites pour l'association de dapagliflozine avec la metformine chez les patients naïfs.

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
Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées
Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, 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.

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo.

Des cas de phimosis/phimosis acquis ont été rapportés avec la dapagliflozine concomitamment à des infections génitales et, dans certains cas, une circoncision a été nécessaire.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)
Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

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.

Dans l'étude DECLARE, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7 %) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0 %) patients traités par placebo.

Déplétion volémique
Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'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).

Dans l'étude DECLARE, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volémique étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) et 207 (2,4 %) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9 %) et 70 (0,8 %) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'IEC/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe <60 mL/min/1,73 m^2 à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo.

Acidocétose diabétique

Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

Infections des voies urinaires
Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, 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.

Dans l'étude DECLARE, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 79 (0,9 %) événements *versus* 109 (1,3 %) événements, respectivement.

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 DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m^2), 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/1,73 m^2 (18,5 % dapagliflozine 10 mg versus 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 44 micromoles/L (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.

Dans l'étude DECLARE, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.

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

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

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

4.9 Surdosage

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.

Dapaglifozine
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 hypoglycémiants oraux, code ATC : A10BD15

Mécanisme d'action
Xigduo associe deux médicaments anti-hyperglycémiants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la dapagliflozine, un 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 de SGLT2.

L'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans le tubule rénal proximal avec une réduction concomitante de la réabsorption du sodium favorisant l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente donc l'apport de sodium au niveau du tubule distal, ce qui augmente le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et réduire la pression intra-glomérulaire. Ceci, combiné à une diurèse osmotique, entraîne une réduction de la surcharge volumique, une diminution de la pression artérielle et une réduction de la précharge et de la postcharge, et devrait conduire à des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et de la fonction diastolique, et préserver la fonction rénale. Les bénéfices cardiaques et rénaux de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel.

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. De ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. 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.

Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. 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-hyperglycémiants, 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 cliniques
L'amélioration du contrôle glycémique et la réduction conjointe de la morbi-mortalité cardiovasculaire font partie intégrante du traitement du diabète de type 2.

L'administration conjointe de dapagliflozine et de metformine a été étudiée chez les sujets atteints de diabète de type 2, insuffisamment contrôlés par

un régime alimentaire et l'exercice physique seul, et chez les sujets 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 (GàJ) par rapport au contrôle. Les 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.

Dans l'étude DECLARE, la dapagliflozine en association au traitement standard a réduit les événements cardiovasculaires et rénaux chez les patients atteints de diabète de type 2.

Contrôle glycémique
Associations avec d'autres médicaments
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 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 3). 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 évènement 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 3. 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]	0,00[d]	
(IC 95 %)	(-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]	-4,65*	
(IC 95 %)	(-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 la 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 4, 5 et 6). 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 4).

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 hypoglycémiants oraux, incluant la metformine), les variations moyennes ajustées de l'Hb1Ac 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 4. 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)	

[1]Metformine ≥ 1 500 mg/jour ; [2]Sitagliptine 100 mg/jour.
[a]Méthode 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).
[b]Étude de 16 semaines contrôlée *versus* placebo.
[c]L'ensemble des sujets randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme.
[d]Moyenne 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 5. 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)	

[1]Metformine (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.
[a]Patients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.
[b]HbA1c analysée avec la méthode LRM (analyse longitudinale de mesures répétées).
[c]Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale.
*p-value < 0.0001 *versus* placebo + médicament(s) hypoglycémiant(s) oral(oraux).

Tableau 6. 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]		
Différence par rapport au placebo[c]	-0,90	-0,30
(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]		
Différence par rapport au placebo[c]	-1,67	0,02
(IC 95 %)	-1,68* (-2,19, -1,18)	
Dose quotidienne moyenne d'insuline (UI)[1]		
Valeur initiale (moyenne)		
Variation par rapport à la valeur initiale[c]	77,96	73,96
Différence par rapport au placebo[c]		
(IC 95 %)	-1,16	5,08
Sujets avec une dose quotidienne moyenne d'insuline réduite d'au moins 10 % (%)	-6,23* (-8,84, -3,63)	
	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 (GàJ) prédéfinis.
[2] Cinquante pour cent des sujets étaient traités exclusivement par de l'insuline au début de l'étude ; 50 % prenaient 1 ou 2 hypoglycémiants 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 hypoglycémiants oraux.

En association avec la metformine chez les patients naïfs
Un total de 1236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥ 7,5% et ≤ 12%) ont participé à deux études contrôlées avec comparateur actif d'une durée de 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine chez les patients naïfs *versus* chaque médicament pris individuellement.
Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2 000 mg par jour) a montré des améliorations significatives de l'HbA1c en comparaison avec le traitement par des médicaments pris individuellement (Tableau 7) et a conduit à des réductions plus importantes de la GàJ (comparé aux médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparé à la metformine).

Tableau 7. Résultats à la semaine 24 (LOCF[a]) d'une étude contrôlée d'une association thérapeutique de dapagliflozine et de metformine chez des patients naïfs

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg + metformine	Dapagliflozine 10 mg	Metformine
N[b]	211[b]	219[b]	208[b]
HbA1c (%)			
Valeur initiale (moyenne)	9,10	9,03	9,03
Variation par rapport à la valeur initiale[c]	-1,98	-1,45	-1,44
Différence par rapport à la dapagliflozine[c]	−0,53*		
(95% IC)	(−0,74 ; −0,32)		
Différence par rapport à la metformine[c]	−0,54*	−0,01	
(95% IC)	(−0,75 ; −0,33)	(−0,22 ; 0,20)	

[a] Méthode LOCF: Last Observation Carried Forward. Dernière observation avant la mise en place des mesures d'urgence pour les patients les nécessitant.
[b]Tous les patients randomisés ayant pris au moins une dose du médicament pendant la période de l'étude en double aveugle à court terme.
[c]Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.
*Valeur p <0,0001.

Association thérapeutique avec l'exénatide à libération prolongée
Dans une étude contrôlée, *versus* comparateur actif de 28 semaines en double aveugle, l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée (un agoniste des récepteurs du GLP1) a été comparée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seule chez des sujets présentant une glycémie insuffisamment contrôlée par de la metformine seule (HbA1c ≥ 8 % et ≤ 12 %). Tous les groupes de traitement ont obtenu une diminution de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale. Le groupe de traitement dapagliflozine 10 mg et exénatide à libération prolongée a présenté des réductions supérieures de l'HbA1c en comparaison à la valeur initiale par rapport à la dapagliflozine seule ou à l'exénatide à libération prolongée seule (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats d'un essai de 28 semaines comparant l'association de dapagliflozine et d'exénatide à libération prolongée à la dapagliflozine seule et à l'exénatide à libération prolongée seule, en association à la metformine (patients en intention de traiter).

Paramètre	Dapagliflozine 10 mg QD + Exénatide à libération prolongée 2 mg QW	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW	Exénatide à libération prolongée 2 mg QW + placebo QD
N	**228**	**230**	**227**
HbA1c (%)			
A l'inclusion (moyenne)	9,29	9,25	9,26
Variation depuis l'inclusion[a]	-1,98	-1,39	-1,60
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-0,59* (-0,84; -0,34)	-0,38** (-0,63; -0,13)
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 %	44,7	19,1	26,9
Poids corporel (kg)			
A l'inclusion (moyenne)	92,13	90,87	89,12
Variation depuis l'inclusion[a]	-3,55	-2,22	-1,56
Moyenne de la différence de variation depuis l'inclusion entre l'association et le produit actif seul (95 % IC)		-1,33* (-2,12; -0,55)	-2,00* (-2,79; -1,20)

QW= une fois par semaine, QD= une fois par jour, SE = erreur standard, CI= intervalle de confiance, N=nombre de patients.
[a] La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modellisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA1c à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.
*p < 0.001, **p < 0.01.
Les valeurs de P-values sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.
Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

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 GàJ (-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.

Le traitement par l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a entraîné des réductions plus importantes de la GàJ à la semaine 28 : -3,66 mmol/l (-65,8 mg/dL), en comparaison à -2,73 mmol/l (-49,2 mg/dL) pour la dapagliflozine seule (p < 0,001) et à -2,54 mmol/l (-45,8 mg/dL) pour l'exénatide seule (p < 0,001).

Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2, un traitement par dapagliflozine a montré des réductions de la GàJ à la semaine 24 de -1,19 mmol/L (-21,46 mg/dL) par rapport à -0,27 mmol/L (-4,87 mg/dL) pour le placebo (p = 0,001).

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.

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à des réductions significativement plus importantes de la glycémie postprandiale à 2 heures à la semaine 28 en comparaison à chaque substance seule.

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 4, 5 et 6). 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 3) qui était maintenue à 104 et 208 semaines (–5,06 kg et –4,38 kg respectivement).

L'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a démontré une réduction significativement plus importante du poids en comparaison à chaque substance seule (Tableau 8).

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.

Le traitement avec l'association de dapagliflozine 10 mg et d'exénatide à libération prolongée a conduit à la semaine 28 à une diminution significativement plus importante (-4,3 mmHg) de la pression artérielle systolique comparée à celle avec la dapagliflozine seule (-1,8 mmHg, $p < 0,05$) ou à celle avec l'exénatide à libération prolongée seule (-1,2±0,8 mmHg, $p < 0,01$).

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.

Dans une étude spécifique chez des patients diabétiques ayant un DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2, un traitement par dapagliflozine a montré une réduction de la pression artérielle systolique en position assise à la semaine 24 de -4,8 mmHg par rapport à une réduction de -1,7 mmHg pour le placebo ($p < 0,05$).

Patients présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 %
Dans une analyse prédéterminée de sujets présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 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).

Contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée IRC 3A (DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2)

L'efficacité de la dapagliflozine a fait l'objet d'une évaluation au cours d'une étude spécifique chez des patients diabétiques avec un DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2 et présentant une glycémie insuffisamment contrôlée avec les traitements standards. Le traitement par la dapagliflozine a permis des diminutions de l'HbA1c et du poids corporel par rapport au placebo (Tableau 9).

Tableau 9. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients diabétiques avec un DFGe ≥ 45 à < 60 mL/min/1,73 m^2

	Dapagliflozin[a] 10 mg	**Placebo[a]**
N[b]	**159**	**161**
HbA1c (%)		
Valeur initiale (moyenne)	8,35	8,03
Variation par rapport à la valeur initiale[b]	-0,37	-0,03
Différence par rapport au placebo[b] (IC 95%)	-0,34* (-0,53 ; -0,15)	
Poids corporel (kg)		
Valeur initiale (moyenne)	92,51	88,30
Pourcentage de variation par rapport à la valeur initiale[c]	-3,42	-2,02
Différence en pourcentage par rapport au placebo[c] (IC 95%)	-1,43* (-2,15 ; -0,69)	

[a] Les traitements standards comprenaient la metformine ou le chlorhydrate de metformine pour 69,4% et 64,0% des patients respectivement dans les groupes recevant la dapagliflozine et placebo.
[b] Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.
[c] Dérivée de la moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.
* $p<0,001$.

Effets cardiovasculaire et rénal
DECLARE (*Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events*) était une étude clinique internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, conduite afin de déterminer l'effet de la dapagliflozine par rapport au placebo sur les effets cardiovasculaires lorsque le médicament était ajouté aux traitements standards en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge ≥55 ans chez les hommes ou ≥60 ans chez les femmes et au moins une des caractéristiques suivantes : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire établie.

Sur les 17 160 patients randomisés, 6 974 (40,6 %) présentaient une maladie cardiovasculaire établie et 10 186 (59,4 %) ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire établie. 8 582 patients ont été randomisés dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 8 578 dans le groupe placebo, et ont été suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans.

L'âge moyen des patients dans l'étude était de 63,9 ans, et 37,4 % étaient des femmes. En tout, 22,4 % avaient un diabète depuis ≤5 ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA1c était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m^2.

À l'inclusion, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le DFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m^2, 7,4 % des patients avaient un DFGe <60 mL/min/1,73 m^2 et 30,3 % des patients avaient une micro- ou une macroalbuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC] ≥30 à ≤300 mg/g ou >300 mg/g, respectivement).

La plupart des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs médicaments antidiabétiques à l'inclusion, incluant metformine (82 %), insuline (41 %) et sulfamide hypoglycémiant (43 %).

Les critères d'évaluation principaux étaient le délai de survenue du premier événement du critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique » (MACE) et le délai de survenue du premier événement du critère composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire ». Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère d'évaluation composite rénal et un critère de mortalité toutes causes confondues.

Événements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE)
La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité *versus* placebo pour le critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique » (p unilatéral <0,001).

Insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire
La dapagliflozine 10 mg a démontré une supériorité versus placebo concernant la prévention pour le composite « hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire » (Figure 1). L'effet était particulièrement porté par l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans différence au niveau des décès cardiovasculaires (Figure 2).

Le bénéfice du traitement par dapagliflozine *versus* placebo a été observé chez les patients avec et sans maladie cardiovasculaire établie, avec et sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et il était cohérent dans tous les sous-groupes clés, constitués en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction rénale (DFGe) et de la région.

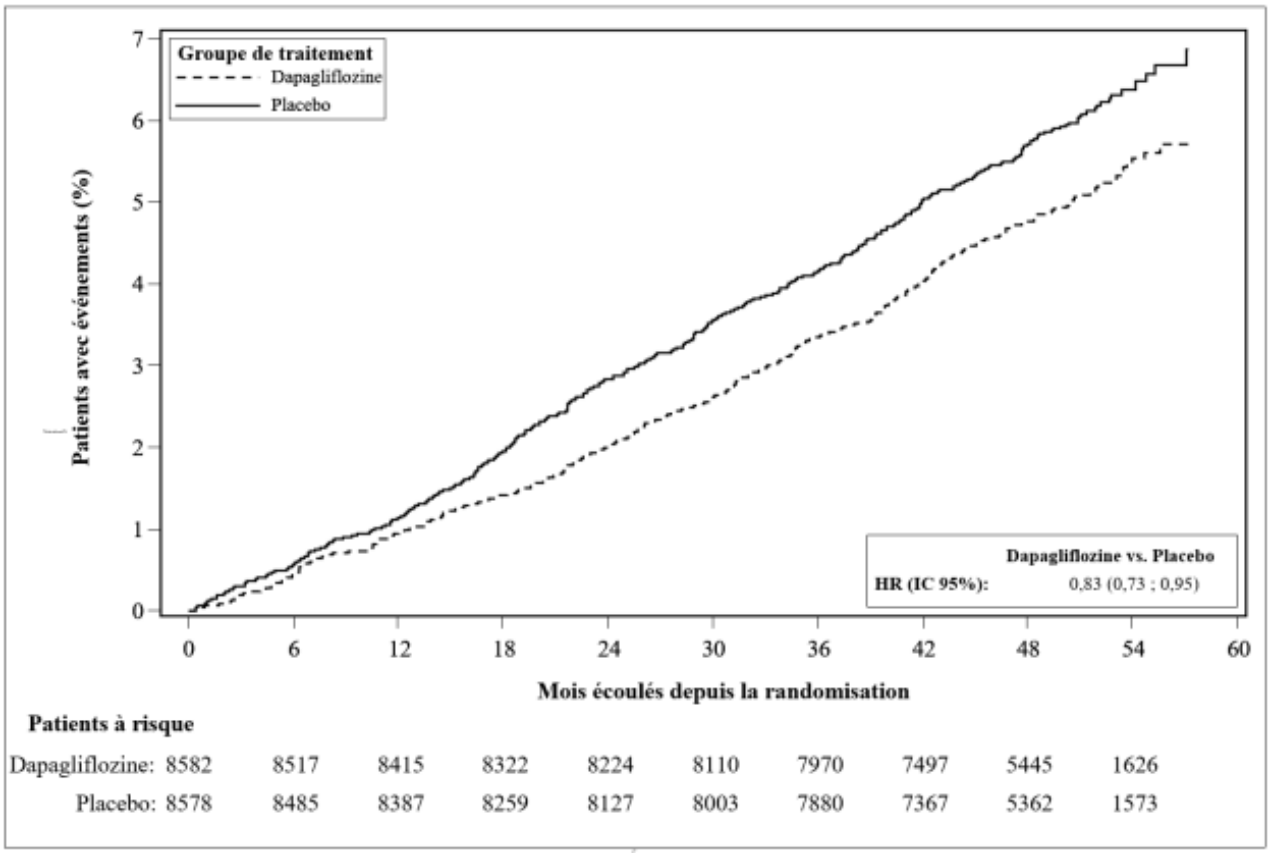
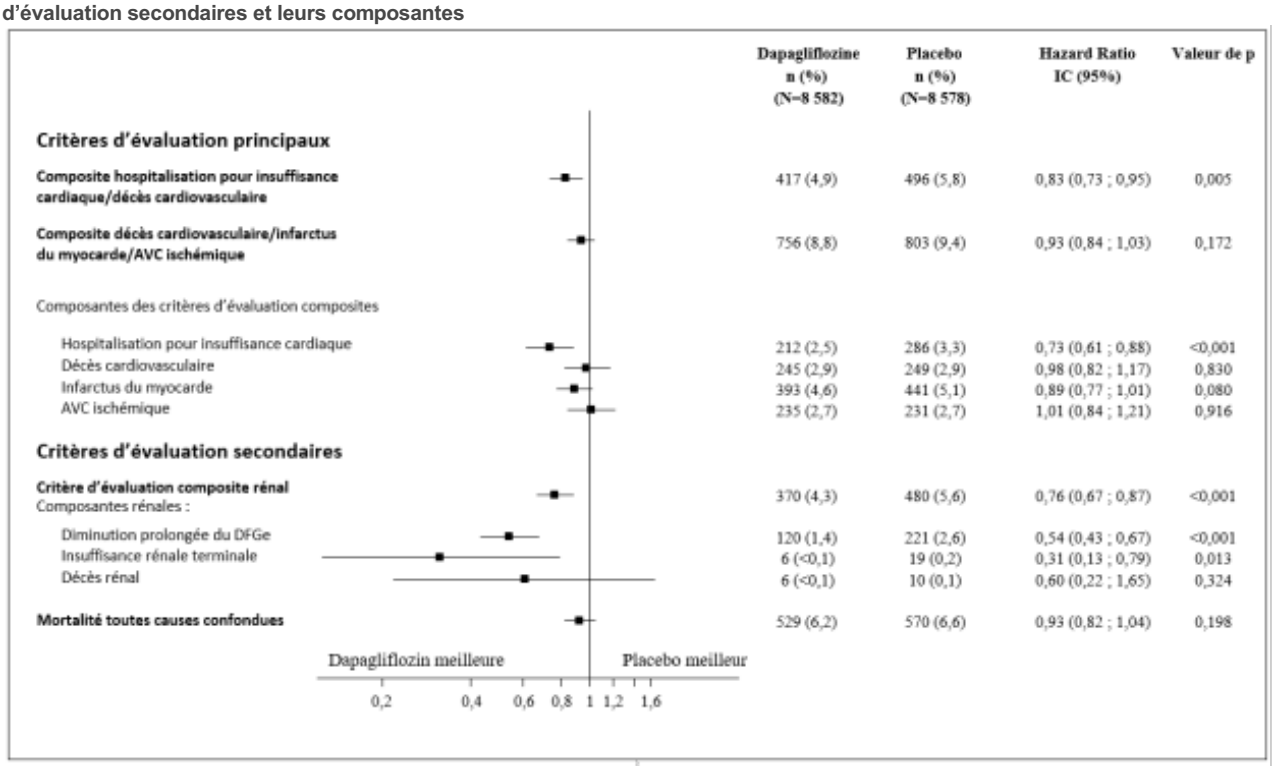


Figure 1 : Délai de survenue du premier événement d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire
« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.
HR = *Hazard ratio* IC = intervalle de confiance.

Les résultats des critères d'évaluation des critères principaux et secondaires se trouvent au niveau de la figure 2. La supériorité de la dapagliflozine sur le placebo n'a pas été démontrée pour le MACE (p=0,172). Le critère composite rénal et le critère mortalité toutes causes n'ont, de ce fait, pas pu être testés dans le processus de confirmation.

Figure 2 : Effets du traitement concernant les critères principaux composites d'évaluation et leurs composantes, et les critères

d'évaluation secondaires et leurs composantes



Le critère d'évaluation composite rénal est défini comme une diminution prolongée confirmée ≥40 % du DFGe jusqu'à un DFGe <60 mL/min/1,73 m^2 et/ou une insuffisance rénale terminale (dialyse ≥90 jours ou transplantation rénale, DFGe prolongée confirmée <15 mL/min/1,73 m^2) et/ou un décès rénal ou cardiovasculaire.
Les valeurs de p sont bilatérales. Les valeurs de p pour les critères d'évaluation secondaires et les composantes individuelles sont nominales.
Le délai de survenue du premier événement a été analysé dans un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.
IC = intervalle de confiance.

Néphropathie
La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite « diminution confirmée prolongée du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal ou cardiovasculaire ». La différence entre les groupes était portée par la réduction des événements des composantes rénales ; la diminution prolongée du DFGe, l'insuffisance rénale terminale et le décès de cause rénale (Figure 2).

Le *hazard ratio* pour le délai de survenue d'une néphropathie (diminution du DFGe, insuffisance rénale terminale et décès rénal) était de 0,53 (IC 95 % 0,43 ; 0,66) pour la dapagliflozine *versus* placebo.

De plus, la dapagliflozine a réduit la survenue de nouveaux cas d'albuminurie persistante (*hazard ratio* 0,79 [IC 95 % 0,72 ; 0,87] et a permis une régression plus importante de la macroalbuminurie (*hazard ratio* 1,82 [IC 95 % 1,51 ; 2,20] par rapport au placebo.

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 hypoglycémiants 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 hypoglycémiants 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_T 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 litres.

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 hypoglycémiants. 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.

Sujets 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 et la pharmacodynamique (glucosurie) chez les enfants âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 étaient similaires à celles observées chez les adultes atteints de diabète de type 2.

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 L.

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

Elimination
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
Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

Xigduo 5 mg/ 1 000mg, comprimés pelliculés
Alcool polyvinylique (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
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

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

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

Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés
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)

Xigduo 5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés
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

Date de première autorisation : 16 janvier 2014
Date du dernier renouvellement : 28 Septembre 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026

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