TITLE - DAPAGLIFLOZIN + METFORMIN ER / XIGDUO XR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN FRENCH

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

POINTS FORTS DES INFORMATIONS PRESCRITES Ces points forts n'incluent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser XIGDUO XR de manière sûre et efficace. Voir les informations de prescription complètes pour

XIGDUO XR.

XIGDUO®XR (dapagliflozine et metformine HCl à libération prolongée)

comprimés, à usage oral Approbation américaine initiale : 2014

ATTENTION : ACIDOSE LACTIQUE

Voir les informations de prescription complètes pour l'avertissement encadré complet.

- **Des cas post-commercialisation d'acidose lactique associée à la metformine ont entraîné la mort, l'hypothermie, l'hypotension et des bradyarythmies résistantes. Les symptômes comprenaient des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, de la somnolence et des douleurs abdominales. Les anomalies de laboratoire comprenaient des taux sanguins élevés de lactate, une acidose à trou anionique, une augmentation du rapport lactate/ pyruvate ; et taux plasmatiques de metformine généralement > 5 mcg/mL. (5.1)**
- **Les facteurs de risque comprennent l'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de certains médicaments, l'âge > 65 ans, les études radiologiques avec contraste, la chirurgie et d'autres procédures, les états hypoxiques, la consommation excessive d'alcool et l'insuffisance hépatique. Les étapes pour réduire le risque et gérer l'acidose lactique associée à la metformine dans ces groupes à haut risque sont fournies dans les informations posologiques**
- **complètes. (5.1) Si une acidose lactique est suspectée, arrêter XIGDUO XR et instaurer des mesures générales de soutien en milieu hospitalier. Une hémodialyse rapide est recommandée.(5.1)**

---------- CHANGEMENTS MAJEURS RÉCENTS---------- --------

Avertissement encadré	3/2017
Posologie et administration (2.1)	7/2017
Avertissements et precautions (5)	3/2017

---------- INDICATIONS ET USAGE ---------- ------- XIGDUO XR est une combinaison de dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et de metformine, un biguanide, indiqué comme complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 lorsqu'ils sont traités à la fois par la dapagliflozine et la metformine est appropriée.(1)

Limite d'utilisation :

- Pas pour le traitement du diabète sucré de type 1 ou de l'acidocétose diabétique. (1.1)

---------- DOSAGE ET ADMINISTRATION ----------

- Personnalisez la dose initiale en fonction du traitement actuel du patient. (2.1)
- Administrer une fois par jour le matin avec de la nourriture.(2.1)
- Avaler tout entier. Ne jamais écraser, couper ou mâcher.(2.1)
- Pour les patients qui ne prennent pas encore de dapagliflozine, la dose initiale recommandée de dapagliflozine est de 5 mg une fois par jour.(2.1)
- Pour les patients nécessitant une dose de 5 mg de dapagliflozine et de 2000 mg de metformine HCl à libération prolongée, utilisez deux des comprimés à libération prolongée de 2,5 mg/1000 mg de metformine HCl.(2.1)
- Ne pas dépasser une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine/2000 mg de metformine HCl à libération prolongée.(2.1)
- Évaluez la fonction rénale avant de commencer. Ne lancez pas ou ne continuez pas si Le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m_2. (2.2,4)
- Aucun ajustement posologique n'est indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.(2.2)
- XIGDUO XR peut devoir être interrompu au moment ou avant les procédures d'imagerie par contraste iodé. (2.3)

---------- FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES ----------

- 2,5 mg de dapagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (3) 5 mg de
- dapagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée(3) 5 mg de
- dapagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée(3) 10 mg de
- dapagliflozine/500 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée(3) 10 mg de
- dapagliflozine/1000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée(3)

---------- CONTRE-INDICATIONS ---------- ----------

- Insuffisance rénale modérée à sévère : (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m_2), insuffisance rénale terminale ou dialyse. (4,5.1)
- Antécédents d'hypersensibilité grave à la dapagliflozine ou d'hypersensibilité au chlorhydrate de metformine. (4,6.1)
- Acidose métabolique, y compris acidocétose diabétique. (4,5.1)

---------- AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS ----------

- *Acidose lactique*: Voir l'avertissement encadré (2.2,4,5.1)
- *Hypotension*: Avant d'initier XIGDUO XR, évaluer l'état volémique et corriger l'hypovolémie chez les personnes âgées, chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une pression artérielle systolique basse et chez les patients sous diurétiques. Surveillez les signes et les symptômes pendant le traitement. (5.2,6.1)
- *Acidocétose* :Évaluer les patients qui présentent des signes et des symptômes d'acidose métabolique pour une acidocétose, quel que soit leur taux de glycémie. En cas de suspicion, arrêtez XIGDUO XR, évaluez et traitez rapidement. Avant d'initier XIGDUO XR, tenez compte des facteurs de risque d'acidocétose. Les patients sous XIGDUO XR peuvent nécessiter une surveillance et un arrêt temporaire du traitement dans des situations cliniques connues pour prédisposer à l'acidocétose. (5.3)
- *Lésions rénales aiguës et altération de la fonction rénale*: Envisagez d'arrêter temporairement dans les contextes de réduction de l'apport oral ou des pertes de liquide. En cas de lésion rénale aiguë, interrompre et traiter rapidement. Surveiller la fonction rénale pendant le traitement. (5.4)
- *Urosepsie et pyélonéphrite*: Évaluer les patients pour des signes et des symptômes d'infections des voies urinaires et traiter rapidement, si indiqué. (5.5) *Hypoglycémie*: Chez
- les patients prenant de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline avec XIGDUO XR, envisager une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie.(5.6) *Vitamine B_{12}carence*: La metformine peut réduire la vitamine
- B_{12}niveaux. Mesurer les paramètres hématologiques annuellement. (5.7,6.1) *Mycoses génitales*: Surveiller et traiter si indiqué.(5.8) *Augmentation du LDL-C*: Surveiller et traiter
- selon la norme de soins.(5.9) *Cancer de la vessie*: Un déséquilibre des cancers de la vessie
- a été observé dans les essais cliniques. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les
- patients atteints d'un cancer de la vessie actif et doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de cancer de la vessie.(5.10)
- *Résultats macrovasculaires*: Il n'y a pas eu d'études cliniques établissant des preuves concluantes de réduction du risque macrovasculaire avec XIGDUO XR. (5.11)

---------- EFFETS INDÉSIRABLES ---------- ----------

- Les effets indésirables les plus courants associés à XIGDUO XR (incidence de 5 % ou plus) étaient les mycoses génitales féminines, la rhinopharyngite, les infections des voies urinaires, la diarrhée et les maux de tête.(6.1) Les effets indésirables
- rapportés chez > 5 % des patients traités par la metformine à libération prolongée et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo sont : diarrhée et nausées/vomissements.(6.1)

Pour signaler des RÉACTIONS INDÉSIRABLES SUSPECTÉES, contactez AstraZeneca au 1-800-236-9933 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ouwww.fda.gov/medwatch.

---------- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ---------- ----------

- Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peuvent augmenter le risque d'acidose lactique. Envisagez une surveillance plus fréquente. (7.3)
- Les médicaments qui réduisent la clairance de la metformine (tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) peuvent augmenter l'accumulation de metformine. Considérez les avantages et les risques d'une utilisation concomitante. (7.4) L'alcool peut
- potentialiser l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Avertir les patients contre la consommation excessive d'alcool. (7.5)

---------- UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES ----------

- *Grossesse*: Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Utiliser pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.(8.1)
- *Mères allaitantes* :Arrêtez XIGDUO XR ou arrêtez l'allaitement. (8.3)
- *Gériatrie*:Incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la réduction du volume intravasculaire. Évaluer la fonction rénale plus fréquemment. (5.1,8.6) *Insuffisance*
- *rénale*: Incidence plus élevée d'effets indésirables liés à la réduction du volume intravasculaire et de la fonction rénale. (5.1, 6.1,8.6) *Insuffisance hépatique*:Éviter
- l'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. (8.7)

Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS D'ASSISTANCE PATIENTS et le Guide de Médication

Révisé : 7/2017

INFORMATIONS PRESCRITES COMPLETES : CONTENU*

ATTENTION : ACIDOSE LACTIQUE 1 INDICATIONS ET UTILISATION
1.1 Limites d'utilisation
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Dosage recommandé
2.2 Patients atteints d'insuffisance rénale
2.3 Interruption des procédures d'imagerie par contraste iodé
3 FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Acidose lactique
5.2 Hypotension
5.3 Acidocétose
5.4 Lésions rénales aiguës et altération de la fonction rénale
5.5 Urosepsie et pyélonéphrite
5.6 Utilisez avec les Médicaments Connus pour Provoquer l'Hypoglycémie
5.7 Vitamine B_{12}concentration
5.8 Mycoses génitales
5.9 Augmentations du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C)
5.10 Cancer de la vessie
5.11 Résultats macrovasculaires
6 RÉACTIONS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience des essais cliniques
6.2 Expérience post-commercialisation
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Test de glycémie positif
7.2 Interférence avec le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)
7.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
7.4 Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine
7.5 Alcool
7.6 Utilisation avec d'autres médicaments
8 UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES
8.1 Grossesse
8.3 Mères allaitantes
8.4 Utilisation pédiatrique
8.5 Utilisation gériatrique
8.6 Patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥60 à <90 mL/min/1,73 m_2)
8.7 Insuffisance hépatique
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTIF
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.2 Pharmacodynamie
12.3 Pharmacocinétique
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Thérapie de Combinaison Initiale avec Metformin Extended-Release
14.2 Complément à la Metformine à Libération Immédiate
14.3 Complément d'étude contrôlé par le glipizide actif à la libération immédiate de metformine
16 COMMENT FOURNI/STOCKAGE ET MANIPULATION 17 INFORMATIONS DE CONSEIL AUX PATIENTS

***Les sections ou sous-sections omises des informations de prescription complètes ne sont pas répertoriées.**

ATTENTION : ACIDOSE LACTIQUE

• Des cas post-commercialisation d'acidose lactique associée à la metformine ont entraîné la mort, l'hypothermie, l'hypotension et des bradyarythmies résistantes. Le début de l'acidose lactique associée à la metformine est souvent discret, accompagné uniquement de symptômes non spécifiques tels que malaise, myalgies, détresse respiratoire, somnolence et douleurs abdominales. L'acidose lactique associée à la metformine était caractérisée par des taux sanguins élevés de lactate (> 5 mmol/litre), une acidose à trou anionique (sans signe de cétonurie ou de cétonémie), une augmentation du rapport lactate/pyruvate ; et taux plasmatiques de metformine généralement > 5 mcg/mL [*voirAvertissements et précautions (5.1)*].

• Les facteurs de risque d'acidose lactique associée à la metformine comprennent l'insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de certains médicaments (p. ex., les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique comme le topiramate), l'âge de 65 ans ou plus, le fait d'avoir une étude radiologique avec contraste, la chirurgie et d'autres procédures, les états hypoxiques (p. ex., insuffisance cardiaque congestive aiguë), consommation excessive d'alcool et insuffisance hépatique.
• Les étapes pour réduire le risque et gérer l'acidose lactique associée à la metformine dans ces groupes à haut risque sont fournies dans les informations de prescription complètes [*voirDosage et administration (2.2),Contre-indications (4),Avertissements et précautions (5.1),Interactions médicamenteuses (7), etUtilisation dans des populations spécifiques (8.6,8.7)*].
• Si une acidose lactique associée à la metformine est suspectée, arrêtez immédiatement XIGDUO XR et mettez en place des mesures générales de soutien en milieu hospitalier. Une hémodialyse rapide est recommandée [*voir Avertissements et précautions (5.1)*].

1 INDICATIONS ET USAGE

XIGDUO XR (dapagliflozine et metformine HCl à libération prolongée) est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 lorsqu'un traitement à la fois par la dapagliflozine et la metformine est approprié [*voirÉtudes cliniques (14)*].

1.1 Limites d'utilisation

XIGDUO XR n'est pas recommandé chez les patients atteints de diabète sucré de type 1 ou d'acidocétose diabétique.

2. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Dosage recommandé

- Les professionnels de la santé doivent individualiser la dose initiale de XIGDUO XR en fonction du traitement actuel du patient [*voirFormes posologiques et dosages (3)*].
- XIGDUO XR doit être pris une fois par jour le matin avec de la nourriture avec une augmentation progressive de la dose pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux (GI) dus à la metformine.
- Les comprimés XIGDUO XR doivent être avalés entiers et ne jamais être écrasés, coupés ou mâchés. Parfois, les ingrédients inactifs de XIGDUO XR seront éliminés dans les selles sous forme d'une masse molle et hydratée qui peut ressembler au comprimé d'origine.
- Pour les patients qui ne prennent pas encore de dapagliflozine, la dose initiale recommandée de dapagliflozine est de 5 mg une fois par jour.
- Pour les patients nécessitant une dose de 5 mg de dapagliflozine et de 2 000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, utiliser deux des comprimés à libération prolongée de 2,5 mg de dapagliflozine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

- La posologie peut être ajustée en fonction de l'efficacité et de la tolérance sans dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 10 mg de dapagliflozine et 2000 mg de chlorhydrate de metformine.
- Les patients prenant une dose de metformine XR le soir doivent sauter leur dernière dose avant de commencer XIGDUO XR. Chez les
- patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger cette condition avant l'initiation de XIGDUO XR [*voir Avertissements et précautions (5.2)*,*Utilisation dans des populations spécifiques (8.5)*,et*Information sur les conseils aux patients (17)*].

2.2 Patients atteints d'insuffisance rénale

Évaluer la fonction rénale avant de commencer le traitement par XIGDUO XR et périodiquement par la suite.

XIGDUO XR est contre-indiqué chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2[*voir*Contre-indications (4)*,*Avertissements et précautions (5.1*,*5.4)*,*Réactions défavorables (6.1)*, et *Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.6)*].

Aucun ajustement posologique de XIGDUO XR n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 mL/min/1,73 m^2ou plus grand).

2.3 Interruption des procédures d'imagerie par contraste iodé

Interrompre XIGDUO XR au moment ou avant une procédure d'imagerie par contraste iodé chez les patients ayant des antécédents de maladie du foie, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque ; ou chez les patients qui recevront un produit de contraste iodé intra-artériel. Réévaluer l'eGFR 48 heures après la procédure d'imagerie ; recommencer XIGDUO XR si la fonction rénale est stable [*voir Avertissements et précautions (5.1)*].

3. FORMES POSOLOGIQUES ET FORCES

XIGDUO XR est une combinaison de dapagliflozine et de metformine HCl à libération prolongée. Les comprimés XIGDUO XR sont disponibles dans les formes posologiques et les dosages suivants :

- Les comprimés à 2,5 mg/1000 mg sont brun clair à bruns, biconvexes, de forme ovale et pelliculés avec « 1074 » et « 2,5/1000 » gravés sur une face et lisses sur l'autre face.
- Les comprimés de 5 mg/500 mg sont des comprimés orange, biconvexes, en forme de gélule et pelliculés portant l'inscription « 1070 » et « 5/500 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.
- Les comprimés de 5 mg/1000 mg sont des comprimés roses à rose foncé, biconvexes, de forme ovale et pelliculés portant l'inscription « 1071 » et « 5/1000 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.
- Les comprimés de 10 mg/500 mg sont des comprimés roses, biconvexes, en forme de capsule et pelliculés portant les inscriptions « 1072 » et « 10/500 » gravées sur une face et lisses sur l'autre face.
- Les comprimés de 10 mg/1000 mg sont des comprimés jaunes à jaune foncé, biconvexes, de forme ovale et pelliculés portant les inscriptions en creux « 1073 » et « 10/1000 » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. CONTRE-INDICATIONS

XIGDUO XR est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Insuffisance rénale modérée à sévère (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2), une insuffisance rénale terminale ou des patients sous dialyse [*voir*Avertissements et précautions (5.1)*]*.

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à la dapagliflozine ou d'hypersensibilité au chlorhydrate de metformine [*voirRéactions défavorables (6.1)*].
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris acidocétose diabétique, avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée avec de l'insuline.

5. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Acidose lactique

Il y a eu des cas post-commercialisation d'acidose lactique associée à la metformine, y compris des cas mortels. Ces cas avaient un début subtil et étaient accompagnés de symptômes non spécifiques tels que des malaises, des myalgies, des douleurs abdominales, une détresse respiratoire ou une somnolence accrue ; cependant, une hypothermie, une hypotension et des bradyarythmies résistantes sont survenues avec une acidose sévère.

L'acidose lactique associée à la metformine était caractérisée par des concentrations élevées de lactate dans le sang (> 5 mmol/litre), acidose à trou anionique (sans signe de cétonurie ou de cétonémie) et augmentation du rapport lactate : pyruvate ; taux plasmatiques de metformine généralement > 5 mcg/mL. La metformine diminue l'absorption hépatique de lactate, ce qui augmente les taux sanguins de lactate, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, en particulier chez les patients à risque.

Si une acidose lactique associée à la metformine est suspectée, des mesures générales de soutien doivent être instituées rapidement en milieu hospitalier, ainsi que l'arrêt immédiat de XIGDUO XR.

Chez les patients traités par XIGDUO XR avec un diagnostic ou une forte suspicion d'acidose lactique, une hémodialyse rapide est recommandée pour corriger l'acidose et éliminer la metformine accumulée (le chlorhydrate de metformine est dialysable, avec une clairance allant jusqu'à 170 ml/minute dans de bonnes conditions hémodynamiques). L'hémodialyse a souvent entraîné l'inversion des symptômes et la guérison.

Éduquez les patients et leurs familles sur les symptômes de l'acidose lactique et si ces symptômes surviennent, demandez-leur d'arrêter XIGDUO XR et de signaler ces symptômes à leur fournisseur de soins de santé.

Pour chacun des facteurs de risque connus et possibles d'acidose lactique associée à la metformine, des recommandations visant à réduire le risque et à gérer l'acidose lactique associée à la metformine sont fournies ci-dessous :

Insuffisance rénale:Les cas d'acidose lactique post-commercialisation associés à la metformine sont principalement survenus chez des patients présentant une insuffisance rénale significative. Le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique associée à la metformine augmente avec la sévérité de l'insuffisance rénale car la metformine est en grande partie excrétée par les reins. Les recommandations cliniques basées sur la fonction rénale du patient comprennent [*voirDosage et administration (2.2), et Pharmacologie clinique (12.3)*] :

- Avant d'initier XIGDUO XR, obtenir un taux de filtration glomérulaire estimé (eGFR). XIGDUO XR est
- contre-indiqué chez les patients avec un DFGe inférieur à 60 mL/minute/1,73 m^2[*voir Contre-indications (4)*].
- Obtenir un eGFR au moins une fois par an chez tous les patients prenant XIGDUO XR. Chez les patients présentant un risque accru de développer une insuffisance rénale (par exemple, les personnes âgées), la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment.

Interactions médicamenteuses :L'utilisation concomitante de XIGDUO XR avec des médicaments spécifiques peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine : ceux qui altèrent la fonction rénale, entraînent des modifications hémodynamiques importantes, interfèrent avec l'équilibre acido-basique ou augmentent l'accumulation de metformine (par exemple, les médicaments cationiques) [*voirInteractions médicamenteuses (7)*]. Par conséquent, envisager une surveillance plus fréquente des patients.

65 ans ou plus : Le risque d'acidose lactique associée à la metformine augmente avec l'âge du patient car les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque que les patients plus jeunes. Évaluer plus fréquemment la fonction rénale chez les patients âgés [*voir Utilisation dans des populations spécifiques (8.5)*].

Études radiologiques avec contraste : L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés chez les patients traités par la metformine a entraîné une diminution aiguë de la fonction rénale et la survenue d'une acidose lactique. Arrêter XIGDUO XR au moment ou avant une procédure d'imagerie par contraste iodé chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque ; ou chez les patients qui recevront un produit de contraste iodé intra-artériel. Réévaluer l'eGFR 48 heures après la procédure d'imagerie et redémarrer XIGDUO XR si la fonction rénale est stable.

Chirurgie et autres procédures : La privation de nourriture et de liquides pendant les interventions chirurgicales ou autres peut augmenter le risque de déplétion volémique, d'hypotension et d'insuffisance rénale. XIGDUO XR doit être temporairement interrompu pendant que les patients ont un apport alimentaire et hydrique restreint.

États hypoxiques : Plusieurs des cas post-commercialisation d'acidose lactique associée à la metformine sont survenus dans le cadre d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë (en particulier lorsqu'elle s'accompagnait d'hypoperfusion et d'hypoxémie). Le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde, la septicémie et d'autres conditions associées à l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent également provoquer une azotémie prérénale. Lorsque de tels événements se produisent, arrêtez XIGDUO XR.

Consommation excessive d'alcool : L'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine. Avertir les patients contre la consommation excessive d'alcool pendant le traitement par XIGDUO XR.

Insuffisance hépatique : Des patients atteints d'insuffisance hépatique ont développé des cas d'acidose lactique associée à la metformine. Cela peut être dû à une altération de la clairance du lactate entraînant des taux sanguins de lactate plus élevés. Par conséquent, évitez d'utiliser XIGDUO XR chez les patients présentant des signes cliniques ou de laboratoire de maladie hépatique.

5.2 Hypotension

La dapagliflozine provoque une contraction du volume intravasculaire. Une hypotension symptomatique peut survenir après l'instauration de la dapagliflozine [*voir Réactions défavorables (6.1)*], en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2), les patients âgés ou les patients sous diurétiques de l'anse.

Avant d'initier XIGDUO XR chez les patients présentant une ou plusieurs de ces caractéristiques, l'état volémique doit être évalué et corrigé. Surveiller les signes et symptômes d'hypotension après le début du traitement.

5.3 Acidocétose

Des cas d'acidocétose, une affection grave menaçant le pronostic vital nécessitant une hospitalisation urgente, ont été identifiés lors de la surveillance post-commercialisation chez des patients atteints de diabète sucré de type 1 et de type 2 prenant des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose 2 (SGLT2), y compris la dapagliflozine. Des cas mortels d'acidocétose ont été rapportés chez des patients prenant de la dapagliflozine. XIGDUO XR n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints de diabète sucré de type 1 [*voir Indications et utilisation (1.1)*].

Les patients traités par XIGDUO XR qui présentent des signes et des symptômes compatibles avec une acidose métabolique sévère doivent être évalués pour une acidocétose indépendamment de la glycémie car une acidocétose associée à XIGDUO XR peut être présente même si la glycémie est inférieure à 250 mg/dL. Si une acidocétose est suspectée, XIGDUO XR doit être arrêté, le patient doit être évalué et un traitement rapide doit être institué. Le traitement de l'acidocétose peut nécessiter un remplacement de l'insuline, des liquides et des glucides.

Dans de nombreux rapports post-commercialisation, et en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, la présence d'une acidocétose n'a pas été immédiatement reconnue et l'instauration du traitement a été retardée car les taux de glycémie présentés étaient inférieurs à ceux généralement attendus pour une acidocétose diabétique (souvent moins de 250 mg/ dL). Les signes et symptômes à la présentation correspondaient à une déshydratation et à une acidose métabolique grave et comprenaient des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, un malaise généralisé et un essoufflement. Dans certains cas, mais pas tous, des facteurs prédisposant à l'acidocétose tels qu'une réduction de la dose d'insuline, une maladie fébrile aiguë, un apport calorique réduit en raison d'une maladie ou d'une intervention chirurgicale, des troubles pancréatiques suggérant une carence en insuline (p. ex., diabète de type 1, antécédents de pancréatite ou de chirurgie pancréatique), et l'abus d'alcool ont été identifiés.

Avant d'initier XIGDUO XR, tenez compte des facteurs dans les antécédents du patient qui peuvent prédisposer à l'acidocétose, y compris la carence en insuline pancréatique quelle qu'en soit la cause, la restriction calorique et l'abus d'alcool.Chez les patients traités par XIGDUO XR, envisager de surveiller l'acidocétose et d'arrêter temporairement XIGDUO XR dans les situations cliniques connues pour prédisposer à l'acidocétose (par exemple, jeûne prolongé dû à une maladie aiguë ou à une intervention chirurgicale).

5.4 Lésions rénales aiguës et altération de la fonction rénale

La dapagliflozine provoque une contraction du volume intravasculaire [*voirAvertissement et précautions (5.1)*], et peut entraîner une insuffisance rénale [*voirRéactions défavorables (6.1)*]. Des cas de lésions rénales aiguës, dont certains ont nécessité une hospitalisation et une dialyse, ont été signalés après commercialisation chez des patients recevant de la dapagliflozine : certains cas concernaient des patients de moins de 65 ans.

Avant d'initier XIGDUO XR, tenez compte des facteurs susceptibles de prédisposer les patients à une insuffisance rénale aiguë, notamment l'hypovolémie, l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque congestive et les médicaments concomitants (diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA, AINS). Envisagez d'arrêter temporairement XIGDUO XR dans tout contexte de réduction de l'apport oral (comme une maladie aiguë ou le jeûne) ou des pertes de liquide (maladie gastro-intestinale ou exposition excessive à la chaleur) ; surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'une lésion rénale aiguë. En cas de lésion rénale aiguë, interrompez rapidement XIGDUO XR et instituez un traitement.

La dapagliflozine augmente la créatinine sérique et diminue l'eGFR. Les patients âgés et les patients dont la fonction rénale est altérée peuvent être plus sensibles à ces changements. Des effets indésirables liés à la fonction rénale peuvent survenir après l'initiation de XIGDUO XR [*voirRéactions défavorables (6.1)*]. La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation de XIGDUO XR et surveillée périodiquement par la suite. XIGDUO XR est contre-indiqué chez les patients avec un DFGe inférieur à 60 mL/min/ 1,73 m^2[*voirDosage et administration (2.2),Contre-indications (4),Avertissements et précautions (5.1)*et*Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.6)*].

5.5 Urosepsie et pyélonéphrite

Des rapports post-commercialisation ont fait état d'infections urinaires graves, notamment d'urosepsie et de pyélonéphrite, nécessitant une hospitalisation chez des patients recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine. Le traitement par les inhibiteurs du SGLT2 augmente le risque d'infections des voies urinaires. Évaluer les patients pour des signes et des symptômes d'infections des voies urinaires et traiter rapidement, si indiqué [*voirRéactions défavorables (6.2)*].

5.6 Utilisez avec les Médicaments Connus pour Provoquer l'Hypoglycémie

Dapagliflozine

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline sont connus pour provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine peut augmenter le risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est associée à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline [*voirRéactions défavorables (6.1)*]. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour minimiser le risque d'hypoglycémie lorsque ces agents sont utilisés en association avec XIGDUO XR.

Chlorhydrate de metformine

L'hypoglycémie ne survient pas chez les patients recevant de la metformine seule dans les circonstances habituelles d'utilisation, mais peut survenir lorsque l'apport calorique est insuffisant, lorsqu'un exercice intense n'est pas compensé par une supplémentation calorique ou lors de l'utilisation concomitante d'autres agents hypoglycémiants (tels que les sulfonylurées et l'insuline).) ou de l'éthanol. Les patients âgés, affaiblis ou dénutris, et ceux souffrant d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'intoxication alcoolique sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémiants. L'hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les personnes âgées et chez les personnes qui prennent des bêta-bloquants.

5.7 Vitamine B_{12}concentration

Dans des essais cliniques contrôlés sur la metformine d'une durée de 29 semaines, une diminution à des niveaux inférieurs à la normale de vitamine B sérique auparavant normale$_{12}$sans manifestations cliniques, a été observé chez environ 7 % des patients. Cette diminution, peut-être due à une interférence avec B_{12}absorption du B_{12}-le complexe de facteur intrinsèque est cependant très rarement associé à l'anémie et semble être rapidement réversible avec l'arrêt de la metformine ou de la vitamine B_{12}supplémentation. La mesure des paramètres hématologiques sur une base annuelle est conseillée chez les patients sous XIGDUO XR et toute anomalie apparente doit être étudiée et prise en charge de manière appropriée [*voirRéactions défavorables (6.1)*].

Certaines personnes (ceux qui n'ont pas assez de vitamine B_{12}ou apport ou absorption de calcium) semblent être prédisposés à développer une vitamine B inférieure à la normale$_{12}$niveaux. Chez ces patients, la vitamine B sérique de routine$_{12}$des mesures à des intervalles de 2 à 3 ans peuvent être utiles.

5.8 Mycoses génitales

La dapagliflozine augmente le risque d'infections mycosiques génitales. Les patients ayant des antécédents d'infections mycosiques génitales étaient plus susceptibles de développer des infections mycosiques génitales.*voirRéactions défavorables (6.1)*]. Surveiller et traiter de manière appropriée.

5.9 Augmentations du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C)

Des augmentations du LDL-C se produisent avec la dapagliflozine [*voirRéactions défavorables (6.1)*]. Surveillez le LDL-C et traitez selon les normes de soins après avoir lancé XIGDUO XR.

5.10 Cancer de la vessie

Dans 22 études cliniques, des cas nouvellement diagnostiqués de cancer de la vessie ont été rapportés chez 10/6045 patients (0,17%) traités par dapagliflozine et 1/3512 patients (0,03%) traités par placebo/comparateur. Après exclusion des patients chez qui l'exposition au médicament à l'étude était inférieure à un an au moment du diagnostic de cancer de la vessie, il y a eu 4 cas avec la dapagliflozine et aucun cas avec le placebo/comparateur. Les facteurs de risque de cancer de la vessie et l'hématurie (un indicateur potentiel de tumeurs préexistantes) étaient équilibrés entre les bras de traitement au départ. Il y avait trop peu de cas pour déterminer si l'apparition de ces événements est liée à la dapagliflozine.

Les données sont insuffisantes pour déterminer si la dapagliflozine a un effet sur les tumeurs préexistantes de la vessie. Par conséquent, XIGDUO XR ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'un cancer de la vessie actif. Chez les patients ayant des antécédents de cancer de la vessie, les avantages du contrôle glycémique par rapport aux risques inconnus de récidive du cancer avec XIGDUO XR doivent être pris en compte.

5.11 Résultats macrovasculaires

Il n'y a pas eu d'études cliniques établissant des preuves concluantes de réduction du risque macrovasculaire avec XIGDUO XR.

6. RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables importants suivants sont décrits ci-dessous et ailleurs dans l'étiquetage :

- Acidose lactique [*voirAvertissement encadréetAvertissements et précautions (5.1)*]
- Hypotension [*voirAvertissements et précautions (5.2)*] Acidocétose [*voir*
- *Avertissements et précautions (5.3)*]
- Insuffisance rénale aiguë et altération de la fonction rénale [*voirAvertissements et précautions (5.4)*]
- Urosepsie et Pyélonéphrite [*voirAvertissements et précautions (5.5)*]
- Utiliser avec des médicaments connus pour provoquer une hypoglycémie [*voirAvertissements et*
- *précautions (5.6)*] Vitamine B_{12}concentration [*voirAvertissements et précautions (5.7)*] Mycoses génitales [
- *voirAvertissements et précautions (5.8)*]
- Augmentation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL-C) [*voirAvertissements et précautions (5.9)*]
- Cancer de la vessie [*voirAvertissements et précautions (5.10)*]

6.1 Expérience des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique.

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Les données d'un groupe préspécifié de patients issus de 8 études à court terme contrôlées par placebo portant sur la dapagliflozine co-administrée avec la metformine à libération immédiate ou prolongée ont été utilisées pour évaluer l'innocuité. Ce pool comprenait plusieurs études complémentaires (metformine seule et en association avec un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 [DPP4] et la metformine, ou l'insuline et la metformine, 2 études initiales sur l'association avec la metformine et 2 études sur des patients atteints de maladies cardiovasculaires [MCV] et diabète de type 2 qui ont reçu leur traitement habituel [avec la metformine comme traitement de fond]). Pour les études qui incluaient un traitement de fond avec et sans metformine, seuls les patients ayant reçu de la metformine ont été inclus dans le groupe de 8 études contrôlées par placebo. Dans ces 8 études, 983 patients ont été traités une fois par jour par la dapagliflozine 10 mg et la metformine et 1185 ont été traités par le placebo et la metformine. Ces 8 études donnent une durée moyenne d'exposition de 23 semaines. L'âge moyen de la population était de 57 ans et 2 % avaient plus de 75 ans. Cinquante-quatre pour cent (54 %) de la population était masculine ; 88 % de blancs, 6 % d'asiatiques et 3 % de noirs ou d'afro-américains. Au départ, la population souffrait de diabète depuis 8 ans en moyenne, le taux moyen d'hémoglobine A1c (HbA1c) était de 8,4 % et la fonction rénale était normale ou légèrement altérée chez 90 % des patients et modérément altérée chez 10 % des patients. et 3 % de Noirs ou d'Afro-américains. Au départ, la population souffrait de diabète depuis 8 ans en moyenne, le taux moyen d'hémoglobine A1c (HbA1c) était de 8,4 % et la fonction rénale était normale ou légèrement altérée chez 90 % des patients et modérément altérée chez 10 % des patients. et 3 % de Noirs ou d'Afro-américains. Au départ, la population souffrait de diabète depuis 8 ans en moyenne, le taux moyen d'hémoglobine A1c (HbA1c) était de 8,4 % et la fonction rénale était normale ou légèrement altérée chez 90 % des patients et modérément altérée chez 10 % des patients.

L'incidence globale des événements indésirables pour le pool de 8 études à court terme contrôlées par placebo chez les patients traités par la dapagliflozine 10 mg et la metformine était de 60,3 % contre 58,2 % pour le groupe placebo et metformine. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables chez les patients ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg et de la metformine était de 4 % contre 3,3 % pour le groupe placebo et metformine. Les événements les plus fréquemment rapportés ayant conduit à l'arrêt du traitement et rapportés chez au moins 3 patients traités par la dapagliflozine 10 mg et la metformine étaient une insuffisance rénale (0,7 %), une augmentation de la créatinine sanguine (0,2 %), une diminution de la clairance de la créatinine rénale (0,2 %) et des voies urinaires. infection (0,2 %).

Le tableau 1 montre les effets indésirables courants associés à l'utilisation de la dapagliflozine et de la metformine. Ces effets indésirables n'étaient pas présents à l'inclusion, sont survenus plus fréquemment avec la dapagliflozine et la metformine qu'avec le placebo, et sont survenus chez au moins 2 % des patients traités soit par la dapagliflozine 5 mg, soit par la dapagliflozine 10 mg.

Tableau 1 : Effets indésirables dans les études contrôlées par placebo signalés chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine et la metformine

Effet indésirable	% de patients		
	Groupe de 8 études contrôlées par placebo		
	Placebo et Metformine N=1185	**Dapagliflozine 5mg et Metformine N=410**	**Dapagliflozine 10mg et Metformine N = 983**
Mycoses génitales féminines*	1.5	9.4	9.3
Rhinopharyngite	5.9	6.3	5.2
Infections des voies urinaires†	3.6	6.1	5.5
Diarrhée	5.6	5.9	4.2
Mal de crâne	2.8	5.4	3.3
Mycoses génitales masculines‡	0	4.3	3.6
Grippe	2.4	4.1	2.6
Nausée	2.0	3.9	2.6
Mal au dos	3.2	3.4	2.5
Vertiges	2.2	3.2	1.8
La toux	1.9	3.2	1.4
Constipation	1.6	2.9	1.9
Dyslipidémie	1.4	2.7	1.5
Pharyngite	1.1	2.7	1.5
Augmentation de la miction§	1.4	2.4	2.6
Inconfort à la miction	1.1	2.2	1.6

* Les mycoses génitales comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence chez les femmes : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, infection génitale, vulvovaginite, infection fongique génitale, candidose vulvo-vaginale, abcès vulvaire, candidose génitale et vaginite bactérienne. (N pour les femmes : Placebo et metformine = 534, dapagliflozine 5 mg et metformine = 223, dapagliflozine 10 mg et metformine = 430).

† Les infections des voies urinaires comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence signalée : infection des voies urinaires, cystite, pyélonéphrite, urétrite et prostatite.

‡ Les mycoses génitales comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection génitale fongique, balanite à candida, candidose génitale, infection génitale, posthite, balanoposthite. (N pour les hommes : Placebo et metformine = 651, dapagliflozine 5 mg et metformine = 187, dapagliflozine 10 mg et metformine = 553).

§ L'augmentation de la miction comprend les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence signalés : pollakiurie, polyurie et augmentation du débit urinaire.

Chlorhydrate de metformine

Dans les essais contrôlés par placebo en monothérapie sur la metformine à libération prolongée, des diarrhées et des nausées/vomissements ont été signalés chez > 5 % des patients traités par la metformine et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo (9,6 % contre 2,6 % pour la diarrhée et 6,5 % contre 1,5 % pour les nausées/vomissements). La diarrhée a entraîné l'arrêt du médicament à l'étude chez 0,6 % des patients traités par la metformine à libération prolongée.

Groupe de 12 études contrôlées par placebo pour la dapagliflozine 5 et 10 mg

Dapagliflozine

Les données du tableau 2 sont issues de 12 études contrôlées versus placebo allant de 12 à 24 semaines. Dans 4 études, la dapagliflozine a été utilisée en monothérapie et dans 8 études, la dapagliflozine a été utilisée en complément d'un traitement antidiabétique de fond ou en association avec la metformine [*voirÉtudes cliniques (14)*].

Ces données reflètent l'exposition de 2338 patients à la dapagliflozine avec une durée moyenne d'exposition de 21 semaines. Les patients ont reçu un placebo (N=1393), de la dapagliflozine 5 mg (N=1145) ou de la dapagliflozine 10 mg (N=1193) une fois par jour. L'âge moyen de la population était de 55 ans et 2 % avaient plus de 75 ans. Cinquante pour cent (50%) de la population étaient des hommes; 81% étaient blancs, 14% étaient asiatiques et 3% étaient noirs ou afro-américains. Au départ, la population souffrait de diabète depuis 6 ans en moyenne, avait une HbA1c moyenne de 8,3 % et 21 % présentaient des complications microvasculaires établies du diabète. La fonction rénale initiale était normale ou légèrement altérée chez 92 % des patients et modérément altérée chez 8 % des patients (DFGe moyen de 86 mL/min/1,73 m^2).

Le tableau 2 montre les effets indésirables courants associés à l'utilisation de la dapagliflozine. Ces effets indésirables n'étaient pas présents à l'inclusion, sont survenus plus fréquemment avec la dapagliflozine qu'avec le placebo et sont survenus chez au moins 2 % des patients traités soit par la dapagliflozine 5 mg, soit par la dapagliflozine 10 mg.

Tableau 2 : Effets indésirables dans les études contrôlées par placebo signalés chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine

Effet indésirable	**% de patients**		
	Groupe de 12 études contrôlées par placebo		
	Placebo **N=1393**	**Dapagliflozine 5mg** **N=1145**	**Dapagliflozine 10 mg** **N=1193**
Mycoses génitales féminines*	1.5	8.4	6.9
Rhinopharyngite	6.2	6.6	6.3
Infections des voies urinaires†	3.7	5.7	4.3
Mal au dos	3.2	3.1	4.2
Augmentation de la miction‡	1.7	2.9	3.8
Mycoses génitales masculines§	0,3	2.8	2.7
Nausée	2.4	2.8	2.5
Grippe	2.3	2.7	2.3
Dyslipidémie	1.5	2.1	2.5
Constipation	1.5	2.2	1.9
Inconfort à la miction	0,7	1.6	2.1
Douleur dans les extrémités	1.4	2.0	1.7

* Les mycoses génitales comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence chez les femmes : infection mycosique vulvo-vaginale, infection vaginale, candidose vulvo-vaginale, vulvovaginite, infection génitale, candidose génitale, infection fongique génitale, vulvite, infection des voies génito-urinaires, abcès vulvaire, et vaginite bactérienne. (N pour les femmes : Placebo = 677, dapagliflozine 5 mg = 581, dapagliflozine 10 mg = 598).

† Les infections des voies urinaires comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence signalée : infection des voies urinaires, cystite, *Escherichia* infection des voies urinaires, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

‡ L'augmentation de la miction comprend les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence signalés : pollakiurie, polyurie et augmentation du débit urinaire.

§ Les mycoses génitales comprennent les effets indésirables suivants, répertoriés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection génitale fongique, balanite à candida, candidose génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, balanoposthite, balanoposthite infectieuse, infection génitale, posthite. (N pour les hommes : Placebo = 716, dapagliflozine 5 mg = 564, dapagliflozine 10 mg = 595).

Groupe de 13 études contrôlées par placebo pour la dapagliflozine 10 mg

L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine 10 mg ont également été évaluées dans un plus grand groupe d'étude contrôlé par placebo. Ce pool a combiné 13 études contrôlées par placebo, dont 3 études en monothérapie, 9 études en complément d'un traitement antidiabétique de fond et une étude initiale sur l'association avec la metformine. Dans ces 13 études, 2360 patients ont été traités une fois par jour par la dapagliflozine 10 mg pendant une durée moyenne d'exposition de 22 semaines. L'âge moyen de la population était de 59 ans et 4 % avaient plus de 75 ans. Cinquante-huit pour cent (58 %) de la population étaient des hommes ; 84% étaient blancs, 9% étaient asiatiques et 3% étaient noirs ou afro-américains. Au départ, la population souffrait de diabète depuis 9 ans en moyenne, avait une HbA1c moyenne de 8,2 % et 30 % avaient une maladie microvasculaire établie.2).

Épuisement du volume

La dapagliflozine provoque une diurèse osmotique, qui peut entraîner des réductions du volume intravasculaire. Les effets indésirables liés à la déplétion volémique (y compris les rapports de déshydratation, d'hypovolémie, d'hypotension orthostatique ou d'hypotension) sont présentés dans le tableau 3 pour les pools de 12 et 13 études, à court terme, contrôlés par placebo [*voir Avertissements et précautions (5.2)*].

Tableau 3 : Effets indésirables de la déplétion volémique* dans les études cliniques avec la dapagliflozine

	Groupe de 12 contrôlés par placebo Études			Groupe de 13 études contrôlées par placebo	
	Placebo	**Dapagliflozine 5mg**	**Dapagliflozine 10 mg**	**Placebo**	**Dapagliflozine 10 mg**
Population globale N (%)	N=1393 5 (0,4 %)	N=1145 7 (0,6 %)	N=1193 9 (0,8 %)	N=2295 17 (0,7 %)	N=2360 27 (1,1 %)
Sous-groupe de patients n (%)					
Patients sous diurétiques de l'anse	n=55 1 (1,8 %)	n=40 0	n=31 3 (9,7 %)	n=267 4 (1,5 %)	n=236 6 (2,5 %)
Patients présentant une insuffisance rénale modérée avec eGFR -30 et <60 mL/min/1,73 m2	n=107 2 (1,9 %)	n=107 1 (0,9 %)	n=89 1 (1,1 %)	n=268 4 (1,5 %)	n=265 5 (1,9 %)
Patients -65 ans	n=276 1 (0,4 %)	n=216 1 (0,5 %)	n=204 3 (1,5 %)	n=711 6 (0,8 %)	n=665 11 (1,7 %)

* La déplétion volémique comprend les rapports de déshydratation, d'hypovolémie, d'hypotension orthostatique ou d'hypotension.

Insuffisance de la fonction rénale

L'utilisation de dapagliflozine a été associée à des augmentations de la créatinine sérique et à des diminutions du DFGe (voir tableau 4). Chez les patients dont la fonction rénale était normale ou légèrement altérée au départ, la créatinine sérique et le DFGe sont revenus aux valeurs initiales à la semaine 24. Effets indésirables d'origine rénale, y compris insuffisance rénale et créatininémie

augmentation, étaient plus fréquentes chez les patients traités par dapagliflozine (voir tableau 5). Les patients âgés et les patients insuffisants rénaux étaient plus sensibles à ces effets indésirables (voir Tableau 5). Des diminutions soutenues du DFGe ont été observées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m^2).

Tableau 4 : Modifications de la créatinine sérique et du DFGe associées à la dapagliflozine dans le groupe de 12 études contrôlées par placebo et l'étude sur l'insuffisance rénale modérée

		Groupe de 12 études contrôlées par placebo		
		Placebo N=1393	**Dapagliflozine 5 mg N=1145**	**Dapagliflozine 10 mg N=1193**
Moyenne de base	Créatinine sérique (mg/dL)	0,853	0,860	0,847
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	86,0	85,3	86,7
Semaine 1 Changement	Créatinine sérique (mg/dL)	− 0,003	0,029	0,041
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	0,4	− 2,9	− 4.1
Semaine 24 Changement	Créatinine sérique (mg/dL)	− 0,005	− 0,001	0,001
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	0,8	0,8	0,3
		Étude sur l'insuffisance rénale modérée		
		Placebo N=84	**Dapagliflozine 5 mg N=83**	**Dapagliflozine 10 mg N=85**
Moyenne de base	Créatinine sérique (mg/dL)	1.46	1,53	1.52
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	45,6	44.2	43,9
Semaine 1 Changement	Créatinine sérique (mg/dL)	0,01	0,13	0,18
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	0,5	− 3,8	− 5,5
Semaine 24 Changement	Créatinine sérique (mg/dL)	0,02	0,08	0,16
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	0,03	− 4,0	− 7,4
Semaine 52 Changement	Créatinine sérique (mg/dL)	0,10	0,06	0,15
	DFGe (mL/min/1,73 m^2)	− 2,6	− 4,2	− 7,3

Tableau 5 : Proportion de patients présentant au moins un effet indésirable lié à une insuffisance rénale

	Groupe de 6 Contrôlé par Placebo Études (jusqu'à 104 semaines)*			Groupe de 9 études contrôlées par placebo (jusqu'à 104 semaines)†	
Caractéristique de base	**Placebo**	**Dapagliflozine 5mg**	**Dapagliflozine 10 mg**	**Placebo**	**Dapagliflozine 10 mg**
Population globale Patients (%) avec au moins un événement	n=785 13 (1,7 %)	n=767 14 (1,8 %)	n=859 16 (1,9%)	n=1956 82 (4,2 %)	n=2026 136 (6,7 %)
65 ans et plus Patients (%) avec au moins un événement	n=190 4 (2,1 %)	n=162 5 (3,1 %)	n=159 6 (3,8 %)	n=655 52 (7,9 %)	n=620 87 (14,0 %)
eGFR -30 et <60 mL/min/1,73 m^2 Patients (%) avec au moins un	n=77 5 (6,5 %)	n=88 7 (8,0 %)	n=75 9 (12,0 %)	n=249 40 (16,1%)	n=251 71 (28,3%)

	Groupe de 6 Contrôlé par Placebo Études (jusqu'à 104 semaines)*			Groupe de 9 études contrôlées par placebo (jusqu'à 104 semaines)†	
un événement					
65 ans et plus et eGFR -30 et <60 mL/min/1,73 m2	n=41	n=43	n=35	n=141	n=134
Patients (%) avec au moins un événement	2 (4,9 %)	3 (7,0 %)	4 (11,4 %)	27 (19,1 %)	47 (35,1 %)

* Sous-ensemble de patients du groupe de 12 études contrôlées par placebo avec des extensions à long terme. Sous-

† ensemble de patients du groupe de 13 études contrôlées par placebo avec des extensions à long terme.

La sécurité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à moins de 60 mL/min/1,73 m2). Dans cette étude, 13 patients ont subi des fractures osseuses pendant des durées de traitement allant jusqu'à 104 semaines. Aucune fracture n'est survenue dans le groupe placebo, 5 dans le groupe dapagliflozine 5 mg et 8 dans le groupe dapagliflozine 10 mg. Huit de ces 13 fractures concernaient des patients qui avaient un DFGe initial de 30 à 45 mL/min/1,73 m2. Onze des 13 fractures ont été signalées au cours des 52 premières semaines. Il n'y avait pas de modèle apparent en ce qui concerne le site anatomique de la fracture.

Hypoglycémie

La fréquence des hypoglycémies par étude [*voirÉtudes cliniques (14)*] est présenté dans le tableau 6. L'hypoglycémie était plus fréquente lorsque la dapagliflozine était associée à une sulfonylurée ou à l'insuline [*voirAvertissements et précautions (5.6)*].

Tableau 6 : Incidence des maladies majeures*et Mineur†Hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo

	Placebo	Dapagliflozine 5 mg	Dapagliflozine 10 mg
Complément à la metformine*(24 semaines)	**N=137**	**N=137**	**N=135**
Majeur [n (%)]	0	0	0
Mineur [n (%)]	0	2 (1,5)	1 (0,7)
Contrôle actif d'appoint à la metformine par rapport au glipizide (52 semaines)	**N=408**	**–**	**N=406**
Majeur [n (%)]	3 (0,7)	**–**	0
Mineur [n (%)]	147 (36,0)	**–**	7 (1.7)

	Placebo	Dapagliflozine 5 mg	Dapagliflozine 10 mg
Add-on à l'inhibiteur DPP4 (avec ou sans metformine) (24 semaines)	**N=226**	**–**	**N=225**
Majeur [n (%)]	0	–	1 (0,4)
Mineur [n (%)]	3 (1.3)	–	4 (1,8)
Complément à l'insuline avec ou sans autres ADO ‡(24 semaines)	**N=197**	**N=212**	**N=196**
Majeur [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Mineur [n (%)]	67 (34,0)	92 (43,4)	79 (40,3)

* Les épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été définis comme des épisodes symptomatiques nécessitant une assistance externe (tierce partie) en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement avec une valeur de glucose capillaire ou plasmatique <54 mg/dL et une récupération rapide après l'administration de glucose ou de glucagon.

† Les épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été définis soit comme un épisode symptomatique avec une mesure de la glycémie capillaire ou plasmatique < 63 mg/dL indépendamment du besoin d'assistance externe, soit comme une mesure asymptomatique de la glycémie capillaire ou plasmatique <63 mg/dL qui n'est pas considérée comme une glycémie majeure. épisode.

‡ ADO = traitement antidiabétique oral.

Mycoses génitales

Les mycoses génitales étaient plus fréquentes avec le traitement par la dapagliflozine. Des mycoses génitales ont été rapportées chez 0,9 % des patients sous placebo, 5,7 % sous dapagliflozine 5 mg et 4,8 % sous dapagliflozine 10 mg, dans le groupe de 12 études contrôlées par placebo. L'arrêt de l'étude en raison d'une infection génitale est survenu chez 0 % des patients traités par placebo et 0,2 % des patients traités par la dapagliflozine 10 mg. Les infections ont été plus fréquemment signalées chez les femmes que chez les hommes (voir le tableau 2). Les mycoses génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvo-vaginales chez les femmes et les balanites chez les hommes. Les patients ayant des antécédents d'infections mycosiques génitales étaient plus susceptibles d'avoir une infection mycosique génitale au cours de l'étude que ceux sans antécédent (10,0 %, 23,1 % et 25,0 % contre 0,8 %, 5,9 % et 5,0 % sous placebo, la dapagliflozine 5mg,

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (p. ex., œdème de Quincke, urticaire, hypersensibilité) ont été rapportées avec le traitement par la dapagliflozine. Dans l'ensemble du programme clinique, des réactions anaphylactiques graves et des effets indésirables cutanés graves et des œdèmes de Quincke ont été signalés chez 0,2 % des patients traités par le comparateur et 0,3 % des patients traités par la dapagliflozine. En cas de réactions d'hypersensibilité, arrêter l'utilisation de la dapagliflozine ; traiter selon la norme de soins et surveiller jusqu'à ce que les signes et les symptômes disparaissent.

Tests de laboratoire

Augmentation de l'hématocrite

Dapagliflozine

Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations par rapport à l'inclusion des valeurs moyennes de l'hématocrite ont été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à partir de la semaine 1 et jusqu'à la semaine 16, lorsque la différence moyenne maximale par rapport à l'inclusion a été observée. À la semaine 24, les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion étaient de

− 0,33 % dans le groupe placebo et 2,30 % dans le groupe dapagliflozine 10 mg. À la semaine 24, les valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportés chez 0,4 % des patients traités par placebo et 1,3 % des patients traités par dapagliflozine 10 mg.

Augmentation du phosphore inorganique sérique

Dapagliflozine

Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations par rapport aux valeurs initiales des taux moyens de phosphore sérique ont été signalées à la semaine 24 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg par rapport aux patients traités par placebo (augmentations moyennes de 0,13 mg/dL contre -0,04 mg/dL , respectivement). Des proportions plus élevées de patients présentant des anomalies biologiques marquées d'hyperphosphatémie (≥5,6 mg/dL si âge 17-65 ans ou ≥5,1 mg/dL si âge ≥66) ont été signalées dans le groupe dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo à la semaine 24 (1,7 % contre 0,9 %, respectivement).

Augmentation du cholestérol des lipoprotéines de basse densité Dapagliflozine

Dapagliflozine

Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des changements par rapport à la valeur initiale des valeurs moyennes de lipides ont été rapportés chez les patients traités par la dapagliflozine par rapport aux patients traités par placebo. La variation moyenne en pourcentage par rapport à l'inclusion à la semaine 24 était de 0,0 % contre 2,5 % pour le cholestérol total et de -1,0 % contre 2,9 % pour le cholestérol LDL dans les groupes placebo et dapagliflozine 10 mg, respectivement.

Vitamine B_{12} concentration

Chlorhydrate de metformine

La metformine peut réduire la vitamine B série$_{12}$ concentrations. La mesure des paramètres hématologiques sur une base annuelle est conseillée chez les patients sous XIGDUO XR et toute anomalie apparente doit être étudiée et prise en charge de manière appropriée [*voir Avertissements et précautions (5.7)*].

6.2 Expérience post-commercialisation

Dapagliflozine

D'autres effets indésirables ont été identifiés lors de l'utilisation post-approbation de la dapagliflozine. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

- Acidocétose [*voir Avertissements et précautions (5.3)*]
- Insuffisance rénale aiguë et altération de la fonction rénale [*voir Avertissements et précautions (5.4)*]
- Urosepsie et Pyélonéphrite [*voir Avertissements et précautions (5.5)*] Éruption
-

Chlorhydrate de metformine

-Atteinte hépatique cholestatique, hépatocellulaire et hépatocellulaire mixte

7. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Test de glycémie positif

Dapagliflozine

La surveillance du contrôle glycémique avec des tests de glycémie n'est pas recommandée chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2, car les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion urinaire de glucose et conduiront à des tests de glycémie positifs. Utiliser des méthodes alternatives pour surveiller le contrôle glycémique.

7.2 Interférence avec le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

Dapagliflozine

La surveillance du contrôle glycémique avec le dosage du 1,5-AG n'est pas recommandée car les mesures du 1,5-AG ne sont pas fiables pour évaluer le contrôle glycémique chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2. Utiliser des méthodes alternatives pour surveiller le contrôle glycémique.

7.3 Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Le topiramate ou d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (p. ex., zonisamide, acétazolamide ou dichlorphénamide) provoquent fréquemment une diminution des bicarbonates sériques et induisent un trou non anionique, une acidose métabolique hyperchlorémique. L'utilisation concomitante de ces médicaments avec XIGDUO XR peut augmenter le risque d'acidose lactique. Envisager une surveillance plus fréquente de ces patients.

7.4 Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine

Utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec les systèmes de transport tubulaires rénaux courants impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (p. ex., transporteur cationique organique-2 [OCT2] / inhibiteurs de l'extrusion de plusieurs médicaments et toxines [MATE] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) pourrait augmenter l'exposition systémique à la metformine et augmenter le risque d'acidose lactique*[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*. Considérez les avantages et les risques d'une utilisation concomitante.

7.5 Alcool

L'alcool est connu pour potentialiser l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Avertir les patients contre la consommation excessive d'alcool pendant le traitement par XIGDUO XR.

7.6 Utilisation avec d'autres médicaments

Chlorhydrate de metformine

Certains médicaments peuvent prédisposer à l'hyperglycémie et entraîner une perte de contrôle de la glycémie. Ces médicaments comprennent les thiazides et autres diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques, les inhibiteurs calciques et l'isoniazide. Lorsque de tels médicaments sont administrés à un patient recevant XIGDUO XR, le patient doit être surveillé de près pour une perte de contrôle glycémique. Lorsque de tels médicaments sont retirés d'un patient recevant XIGDUO XR, le patient doit être surveillé de près pour l'hypoglycémie.

Chez des volontaires sains, la pharmacocinétique de la metformine et du propranolol, et de la metformine et de l'ibuprofène n'a pas été affectée lors de la co-administration dans des études d'interaction à dose unique.

8.1 Grossesse

Catégorie de grossesse C

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées de XIGDUO XR ou de ses composants individuels chez les femmes enceintes. D'après les résultats d'études de toxicité sur la reproduction et le développement chez l'animal, la dapagliflozine, un composant de XIGDUO XR, peut affecter le développement et la maturation des reins. Dans une étude sur des rats juvéniles, une augmentation de l'incidence et/ou de la gravité des dilatations rénales, pelviennes et tubulaires a été mise en évidence à la dose testée la plus faible, soit environ 15 fois l'exposition clinique à partir d'une dose de 10 mg.

Ces résultats se sont produits avec des expositions aux médicaments pendant les périodes de développement de l'animal qui sont en corrélation avec la fin des deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine. Pendant la grossesse, envisagez des thérapies alternatives appropriées, en particulier pendant les deuxième et troisième trimestres. XIGDUO XR ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Dapagliflozine

Dans une étude de toxicité juvénile, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à de jeunes rats du jour postnatal (PND) 21 au PND 90 à des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, une augmentation du poids des reins et des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été signalées. à tous les niveaux. L'exposition à la plus faible dose testée était de 15 fois la dose clinique maximale, sur la base de l'ASC. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires observées chez les animaux juvéniles ne se sont pas complètement inversées au cours de la période de récupération d'environ 1 mois. Dans une étude sur le développement prénatal et postnatal, des rats mères ont reçu du 6e jour de gestation au 21e jour de lactation des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, et les ratons ont été indirectement exposés*in utero*et tout au long de la lactation. Une augmentation de l'incidence ou de la gravité de la dilatation du bassinet rénal a été observée chez la progéniture adulte des mères traitées à 75 mg/kg/jour (les expositions à la dapagliflozine de la mère et du chiot étaient respectivement de 1415 fois et 137 fois les valeurs humaines à la dose clinique). Des réductions liées à la dose du poids corporel des ratons ont été observées à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (environ ≥ 19 fois la dose clinique). Aucun effet indésirable sur les paramètres de développement n'a été noté à 1 mg/kg/jour, soit environ 19 fois la dose clinique.

Dans les études de développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée à des intervalles coïncidant avec la période du premier trimestre d'organogenèse chez l'homme. Aucune toxicité pour le développement n'a été observée chez les lapins à aucune des doses testées. Chez le rat, la dapagliflozine n'était ni embryolétale ni tératogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour ou 1441 fois la dose clinique maximale de 10 mg. À des doses plus élevées chez le rat, des malformations des vaisseaux sanguins, des côtes, des vertèbres, de la manubrie et des variations squelettiques chez les fœtus à ≥ 150 mg/kg ou 2344 fois la dose clinique de 10 mg ont été observées.

Chlorhydrate de metformine

Le chlorhydrate de metformine n'a pas provoqué d'effet indésirable sur le développement lorsqu'il a été administré à des rats et des lapins Sprague Dawley gravides jusqu'à 600 mg/kg/jour pendant la période d'organogenèse. Cela représente une exposition d'environ 2 et 6 fois une dose clinique de 2000 mg basée sur la surface corporelle (mg/m^2) pour les rats et les lapins, respectivement. La metformine n'était pas tératogène chez les rats et les lapins à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Cela représente une exposition d'environ 2 et 6 fois la MRHD de 2000 mg basée sur des comparaisons de surface corporelle pour les rats et les lapins, respectivement. La détermination des concentrations fœtales a démontré une barrière placentaire partielle à la metformine.

8.3 Mères allaitantes

On ne sait pas si XIGDUO XR est excrété dans le lait maternel. Dans les études réalisées avec les composants individuels, la dapagliflozine (atteignant des niveaux 0,49 fois supérieurs à ceux trouvés dans le plasma maternel) et la metformine sont excrétées dans le lait de rats en lactation.

Les données chez les rats juvéniles directement exposés à la dapagliflozine ont montré un risque pour le rein en développement (dilatations rénales pelviennes et tubulaires) pendant la maturation. Étant donné que la maturation des reins humains se produit in utero et au cours des 2 premières années de la vie, lorsque l'exposition pendant la lactation peut se produire, il peut y avoir un risque pour le rein humain en développement. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves de la dapagliflozine chez les nourrissons, une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter XIGDUO XR, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

8.4 Utilisation pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de XIGDUO XR chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

8.5 Utilisation gériatrique

XIGDUO XR

Aucune modification de la posologie de XIGDUO XR n'est recommandée en fonction de l'âge. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les patients âgés.

Dapagliflozine

Au total, 1 424 (24 %) des 5 936 patients traités par la dapagliflozine étaient âgés de 65 ans et plus et 207 (3,5 %) patients étaient âgés de 75 ans et plus dans un pool de 21 études cliniques contrôlées en double aveugle sur l'innocuité et l'efficacité de la dapagliflozine . Après contrôle du niveau de fonction rénale (eGFR), l'efficacité était similaire pour les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus. Chez les patients âgés de ≥ 65 ans, une proportion plus élevée de patients traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une hypovolémie et à une insuffisance ou une insuffisance rénale par rapport aux patients traités par placebo [*voir Avertissements et précautions (5.3)*et*Réactions défavorables (6.1)*].

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées de la metformine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes, bien que d'autres expériences cliniques rapportées n'aient pas identifié de différences de réponses entre les patients âgés et les patients jeunes. La metformine est connue pour être en grande partie excrétée par les reins et parce que le risque d'acidose lactique avec la metformine est plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être prudente, en commençant généralement à l'extrémité inférieure de la plage posologique, reflétant la plus grande fréquence de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux et le risque plus élevé d'acidose lactique. Évaluer plus fréquemment la fonction rénale chez les patients âgés [*voir Avertissements et précautions (5.1)*,*et Pharmacologie clinique (12.3)*].

8.6 Patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥60 à <90 mL/min/1,73 m^2)

Dapagliflozine

Le pool de 21 études cliniques d'innocuité et d'efficacité en double aveugle, contrôlées contre comparateur actif et contre placebo (dapagliflozine en monothérapie ou en association avec d'autres traitements antidiabétiques) a inclus 53 % (4 906/9 339) de patients atteints d'insuffisance rénale légère. Le profil de sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère est similaire à celui de la population générale.

8.7 Insuffisance hépatique

L'utilisation de la metformine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique a été associée à certains cas d'acidose lactique. XIGDUO XR n'est pas recommandé chez les patients insuffisants hépatiques [*voir Avertissements et précautions (5.1)*].

10. SURDOSAGE

Dapagliflozine

Aucun cas de surdosage n'a été signalé au cours du programme de développement clinique de la dapagliflozine. En cas de surdosage, contactez le centre antipoison. Il est également raisonnable d'employer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

Chlorhydrate de metformine

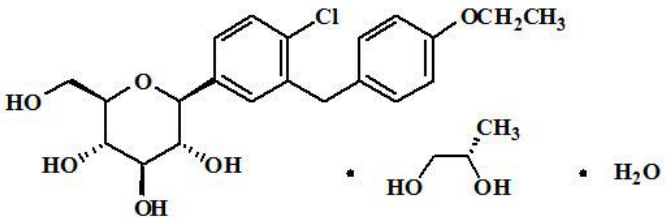
Un surdosage de chlorhydrate de metformine s'est produit, y compris l'ingestion de quantités > 50 grammes. Une hypoglycémie a été signalée dans environ 10 % des cas, mais aucune association causale avec le chlorhydrate de metformine n'a été établie. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32 % des cas de surdosage de metformine [*voir Avertissements et précautions (5.1)*]. La metformine est dialysable avec une clairance allant jusqu'à 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour éliminer le médicament accumulé chez les patients chez qui un surdosage en metformine est suspecté.

11. DESCRIPTIF

Les comprimés XIGDUO XR (dapagliflozine et metformine HCl à libération prolongée) contiennent deux médicaments antihyperglycémiants oraux utilisés dans la prise en charge du diabète de type 2 : la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine.

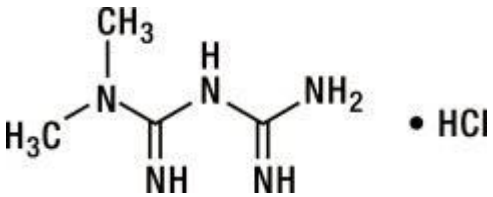
Dapagliflozine

La dapagliflozine est décrite chimiquement comme D-glucitol, 1,5-anhydro-1-*C*-[4-chloro-3-[(4-éthoxyphényl)méthyl]phényl]-, (1*S*)-, composé de (2*S*)-1,2-propanediol, hydraté (1:1:1). La formule empirique est $C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$ et le poids de la formule est de 502,98. La formule structurale est :



Chlorhydrate de metformine

Chlorhydrate de metformine (*N,N*-chlorhydrate de diamide diméthylimidodicarbonimidique) est un composé cristallin blanc à blanc cassé avec une formule moléculaire de $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ et un poids moléculaire de 165,63. Le chlorhydrate de metformine est facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. Le pK_{un}de metformine est de 12,4. Le pH d'une solution aqueuse à 1 % de chlorhydrate de metformine est de 6,68. La formule structurale est :



XIGDUO XR

XIGDUO XR est disponible pour administration orale sous forme de comprimés contenant l'équivalent de 2,5 mg de dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine (XIGDUO XR 2,5 mg/1 000 mg), 5 mg de dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol et 500 mg de chlorhydrate de metformine (XIGDUO XR 5 mg/ 500 mg), l'équivalent de 5 mg de dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (XIGDUO XR 5 mg/1000 mg), l'équivalent de 10 mg de dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol et 500 mg de chlorhydrate de metformine (XIGDUO XR 10 mg/500 mg), ou l'équivalent de 10 mg de dapagliflozine sous forme de dapagliflozine propanediol et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (XIGDUO XR 10 mg/1000 mg).

Chaque comprimé pelliculé de XIGDUO XR contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, lactose anhydre, crospovidone, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique et hypromellose.

Les pelliculages contiennent les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc. De plus, le pelliculage des comprimés XIGDUO XR 5 mg/500 mg contient la laque d'aluminium FD&C jaune n° 6/jaune coucher de soleil FCF. Le pelliculage des comprimés XIGDUO XR 2,5 mg/1000 mg, 5 mg/1000 mg, 10 mg/500 mg et 10 mg/1000 mg contient des oxydes de fer.

12. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

XIGDUO XR

XIGDUO XR associe deux agents antihyperglycémiants aux mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : la dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un biguanide.

Dapagliflozine

Le cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2), exprimé dans les tubules rénaux proximaux, est responsable de la majorité de la réabsorption du glucose filtré à partir de la lumière tubulaire. La dapagliflozine est un inhibiteur du SGLT2. En inhibant le SGLT2, la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose filtré et abaisse le seuil rénal du glucose, et augmente ainsi l'excrétion urinaire de glucose.

Chlorhydrate de metformine

La metformine améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints de diabète de type 2, abaissant à la fois la glycémie basale et postprandiale. La metformine diminue la production hépatique de glucose, diminue l'absorption intestinale du glucose et améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation périphériques du glucose. La metformine ne produit pas d'hypoglycémie ni chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets sains, sauf dans des circonstances inhabituelles.*voir Avertissements et précautions (5.6)*], et ne provoque pas d'hyperinsulinémie. Avec le traitement par la metformine, la sécrétion d'insuline reste inchangée, tandis que les niveaux d'insuline à jeun et la réponse plasmatique à l'insuline tout au long de la journée peuvent en fait diminuer.

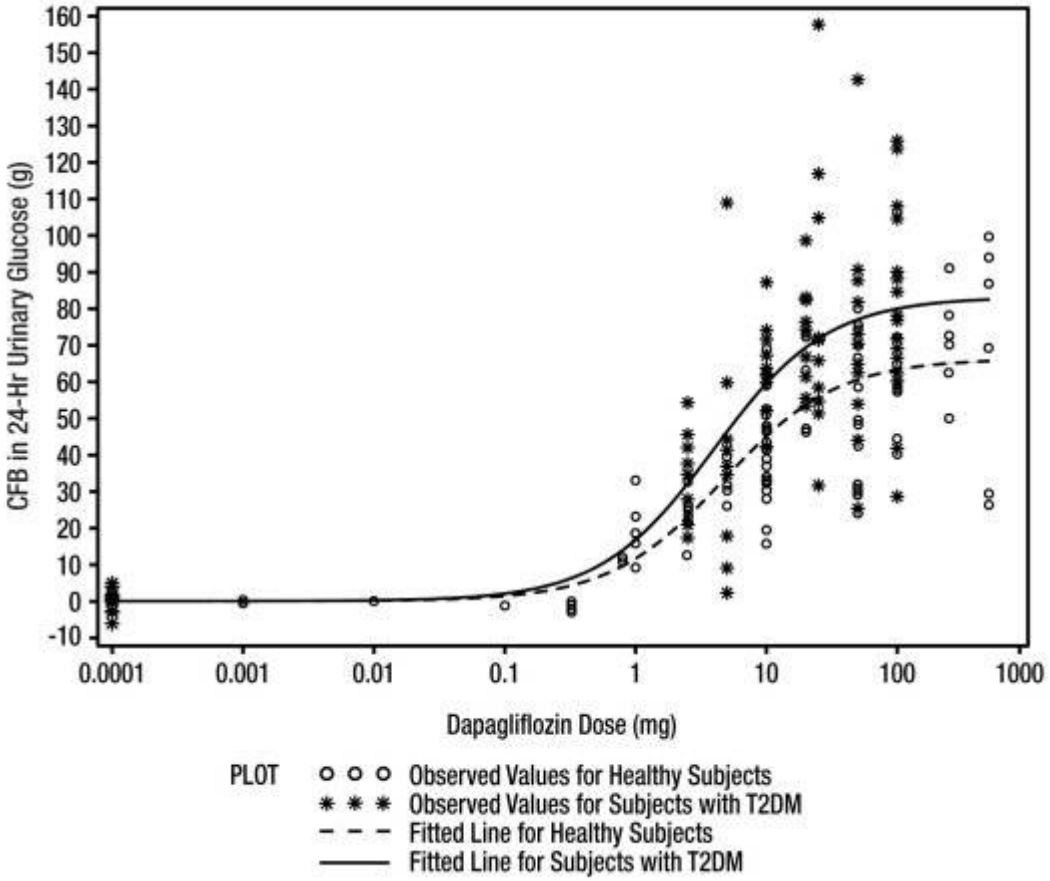
12.2 Pharmacodynamie

Général

Dapagliflozine

Des augmentations de la quantité de glucose excrété dans les urines ont été observées chez des sujets sains et chez des patients atteints de diabète de type 2 suite à l'administration de dapagliflozine (voir Figure 1). Des doses de dapagliflozine de 5 ou 10 mg par jour chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 pendant 12 semaines ont entraîné l'excrétion d'environ 70 grammes de glucose dans les urines par jour. Une excrétion de glucose presque maximale a été observée à la dose quotidienne de dapagliflozine de 20 mg. Cette excrétion urinaire de glucose avec la dapagliflozine entraîne également une augmentation du volume urinaire [*voir Réactions défavorables (6.1)*].

Figure 1 : Diagramme de dispersion et ligne de variation ajustée par rapport à la ligne de base de la quantité de glucose urinaire sur 24 heures par rapport à la dose de dapagliflozine chez des sujets sains et des sujets atteints de diabète sucré de type 2 (T2DM) (semi-log plot)



Électrophysiologie cardiaque

La dapagliflozine n'a pas été associée à un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTc à des doses quotidiennes allant jusqu'à 150 mg (15 fois la dose recommandée) dans une étude chez des sujets sains. De plus, aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc n'a été observé après des doses uniques allant jusqu'à 500 mg (50 fois la dose recommandée) de dapagliflozine chez des sujets sains.

12.3 Pharmacocinétique

XIGDUO XR

Les comprimés combinés XIGDUO XR sont considérés comme bioéquivalents à la co-administration des doses correspondantes de dapagliflozine (FARXIGA®) et de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (GLUCOPHAGE®XR) administrés ensemble sous forme de comprimés individuels.

L'administration de XIGDUO XR chez des sujets sains après un repas standard par rapport à l'état à jeun a entraîné la même exposition à la dapagliflozine et à la metformine à libération prolongée. Par rapport à l'état à jeun, le repas standard a entraîné une réduction de 35 % et un retard de 1 à 2 heures des concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine. Cet effet de la nourriture n'est pas considéré comme cliniquement significatif. La nourriture n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique de la metformine lorsqu'elle est administrée sous forme de comprimés combinés XIGDUO XR.

Absorption

Dapagliflozine

Après administration orale de dapagliflozine, la concentration plasmatique maximale ($C_{maximum}$) est généralement atteint dans les 2 heures à jeun. Le $C_{maximum}$et les valeurs d'AUC augmentent la dose proportionnellement à l'augmentation de la dose de dapagliflozine dans l'intervalle de doses thérapeutiques. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. L'administration de dapagliflozine avec un repas riche en graisses diminue sa $C_{maximum}$ jusqu'à 50 % et prolonge $T_{maximum}$d'environ 1 heure, mais ne modifie pas l'ASC par rapport à l'état à jeun. Ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives et la dapagliflozine peut être administrée avec ou sans aliments.

Chlorhydrate de metformine

Après une dose orale unique de metformine à libération prolongée, $C_{maximum}$est atteint avec une valeur médiane de 7 heures et une fourchette de 4 à 8 heures. Le degré d'absorption de la metformine (mesuré par l'ASC) du comprimé à libération prolongée de metformine a augmenté d'environ 50 % lorsqu'il est administré avec de la nourriture. Il n'y avait aucun effet de la nourriture sur $C_{maximum}$et $T_{maximum}$de metformine.

Distribution

Dapagliflozine

La dapagliflozine est liée à environ 91 % aux protéines. La liaison aux protéines n'est pas altérée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude de distribution avec la metformine à libération prolongée n'a été menée ; cependant, le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après des doses orales uniques de metformine à libération immédiate 850 mg était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine est liée de manière négligeable aux protéines plasmatiques, contrairement aux sulfonylurées, qui sont à plus de 90 % lié aux protéines. La metformine se répartit dans les érythrocytes.

Métabolisme

Dapagliflozine

Le métabolisme de la dapagliflozine est principalement médié par l'UGT1A9 ; Le métabolisme médié par le CYP est une voie de clairance mineure chez l'homme. La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement pour produire la dapagliflozine 3-O-

glucuronide, qui est un métabolite inactif. La dapagliflozine 3-O-glucuronide représentait 61 % d'une dose de 50 mg [^{14}C]-dapagliflozine et est le principal composant lié au médicament dans le plasma humain.

Chlorhydrate de metformine

Des études à dose unique intraveineuse chez des sujets sains démontrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans les urines et ne subit pas de métabolisme hépatique (aucun métabolite n'a été identifié chez l'homme) ou d'excrétion biliaire.

Aucune étude sur le métabolisme des comprimés de metformine à libération prolongée n'a été menée.

Élimination

Dapagliflozine

La dapagliflozine et les métabolites apparentés sont principalement éliminés par voie rénale. Après une dose unique de 50 mg de [^{14}C]-dapagliflozine, 75 % et 21 % de la radioactivité totale sont excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement. Dans l'urine, moins de 2 % de la dose est excrétée sous forme de molécule mère. Dans les fèces, environ 15 % de la dose est excrétée sous forme de médicament mère. La demi-vie terminale plasmatique moyenne ($t_{½}$) pour la dapagliflozine est d'environ 12,9 heures après une dose orale unique de 10 mg de dapagliflozine.

Chlorhydrate de metformine

La clairance rénale est environ 3,5 fois supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration orale, environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par voie rénale dans les 24 premières heures, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, suggérant que la masse érythrocytaire pourrait être un compartiment de distribution.

Populations spécifiques

Insuffisance rénale

Dapagliflozine

À l'état d'équilibre (20 mg de dapagliflozine une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave (telle que déterminée par le DFGe) présentaient des expositions systémiques moyennes géométriques à la dapagliflozine de 45 %, 2,04- fois et 3,03 fois plus élevé, respectivement, par rapport aux patients atteints de diabète de type 2 avec une fonction rénale normale. Une exposition systémique plus élevée à la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 avec insuffisance rénale n'a pas entraîné une excrétion de glucose sur 24 heures proportionnellement plus élevée. L'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures à l'état d'équilibre chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère était respectivement inférieure de 42 %, 80 % et 90 % à celle des patients atteints de diabète de type 2 avec une fonction rénale normale. . L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu [*voir Dosage et administration (2.2), Avertissements et précautions (5.1), et Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.6)*].

Chlorhydrate de metformine

Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée, la demi-vie plasmatique et sanguine de la metformine est prolongée et la clairance rénale est diminuée. *voir Contre-indications (4) et Avertissements et précautions (5.1)*].

Insuffisance hépatique

Dapagliflozine

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh Classes A et B), $C_{moyen_{maximum}}$ et l'ASC de la dapagliflozine étaient jusqu'à 12 % et 36 % plus élevées, respectivement, par rapport aux sujets témoins appariés en bonne santé après l'administration d'une dose unique de 10 mg de dapagliflozine. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la $C_{moyenne_{maximum}}$ et l'ASC de la dapagliflozine étaient jusqu'à 40 % et 67 % plus élevées, respectivement, par rapport aux témoins sains appariés.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude pharmacocinétique de la metformine n'a été menée chez des patients insuffisants hépatiques.

Gériatrique

Dapagliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques à la dapagliflozine ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Chlorhydrate de metformine

Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine chez des sujets âgés en bonne santé suggèrent que la clairance plasmatique totale de la metformine est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la $C_{maximum}$ est augmentée, par rapport aux jeunes sujets sains. D'après ces données, il apparaît que la modification de la pharmacocinétique de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une modification de la fonction rénale.

Pédiatrique

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

Le sexe

Dapagliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le sexe n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques à la dapagliflozine ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Chlorhydrate de metformine

Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine ne différaient pas significativement entre les sujets sains et les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils étaient analysés selon le sexe (hommes = 19, femmes = 16). De même, dans des études cliniques contrôlées chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

Course

Dapagliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, la race (blanche, noire ou asiatique) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques à la dapagliflozine ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques de la metformine en fonction de la race n'a été réalisée. Dans des études cliniques contrôlées de la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant était comparable chez les Blancs (n = 249), les Noirs (n = 51) et les Hispaniques (n = 24).

Poids

Dapagliflozine

D'après une analyse pharmacocinétique de population, le poids corporel n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques à la dapagliflozine ; par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique spécifique sur les interactions médicamenteuses avec XIGDUO XR n'a été réalisée, bien que de telles études aient été menées avec les composants individuels de la dapagliflozine et de la metformine.

Évaluation in vitro des interactions médicamenteuses

Dapagliflozine

Dans des études in vitro, la dapagliflozine et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont ni inhibé les CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, ni induit les CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La dapagliflozine est un substrat faible du transporteur actif de la glycoprotéine P (P-gp) et la dapagliflozine 3-O-glucuronide est un substrat du transporteur actif OAT3. La dapagliflozine ou le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont pas inhibé de manière significative les transporteurs actifs P-gp, OCT2, OAT1 ou OAT3. Dans l'ensemble, il est peu probable que la dapagliflozine affecte la pharmacocinétique des médicaments administrés simultanément qui sont des substrats de la P-gp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3.

Effets d'autres médicaments sur la metformine

Le tableau 7 montre l'effet d'autres médicaments coadministrés sur la metformine.

Tableau 7 : Effet du médicament administré en concomitance sur l'exposition systémique plasmatique à la metformine

Médicament coadministré (Régime posologique)*	**Metformine** (Régime posologique)*	**Metformine**	
		Changer† en ASC‡	**Changer† en do maximum**
Aucun ajustement posologique requis pour les éléments suivants :			
Glyburide (5 mg)	850mg	↓9 %§	↓7%§
Furosémide (40 mg)	850mg	↑15%§	↑22%§
Nifédipine (10 mg)	850mg	↑9 %	↑20%
Propranolol (40 mg)	850mg	↓10%	↓6%
Ibuprofène (400 mg)	850mg	↑5 %§	↑7 %§
Les médicaments éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent augmenter l'accumulation de metformine[*voir Actions réciproques de médicament (7.4)*].			
Cimétidine (400 mg)	850mg	↑40%	↑60%

* Toutes les metformines et les médicaments co-administrés ont été administrés en doses uniques. †

Changement en pourcentage (avec/sans médicament co-administré et pas de changement = 0 %) ; ↑ et ↓ indiquent l'augmentation et la diminution de l'exposition, respectivement.

‡ ASC = ASC(INF).

§ Rapport des moyennes arithmétiques.

Effets de la metformine sur d'autres médicaments

Le tableau 8 montre l'effet de la metformine sur d'autres médicaments coadministrés.

Tableau 8 : Effet de la metformine sur l'exposition systémique au médicament administré en concomitance

Médicament coadministré (Régime posologique)*	Metformine (Schéma posologique)*	Médicament coadministré	
		Changer† en ASC‡	Changer† en dose maximum
Aucun ajustement posologique requis pour les éléments suivants :			
Glyburide (5 mg)	850mg	↓22%§	↓37%§
Furosémide (40 mg)	850mg	↓12%§	↓31%§
Nifédipine (10 mg)	850mg	↑10%¶	↑8 %
Propranolol (40 mg)	850mg	↑1 %¶	↑2%
Ibuprofène (400 mg)	850mg	↓3%#	↑1 %#
Cimétidine (400 mg)	850mg	↓5%¶	↑1 %

* Toutes les metformines et les médicaments co-administrés ont été administrés en doses uniques. †

Changement en pourcentage (avec/sans médicament co-administré et pas de changement = 0 %) ; ↑ et ↓ indiquent l'augmentation et la diminution de l'exposition, respectivement.

‡ AUC = AUC(INF) sauf indication contraire.

§ Rapport des moyennes arithmétiques, valeur p de la différence

¶ <0,05. ASC(0-24 h) rapportée.

Rapport des moyennes arithmétiques.

Effets d'autres médicaments sur la dapagliflozine

Le tableau 9 montre l'effet des médicaments co-administrés sur la dapagliflozine. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine.

Tableau 9 : Effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition systémique à la dapagliflozine

Médicament coadministré (Régime posologique)*	Dapagliflozine (Régime posologique)*	Dapagliflozine	
		Changer† en ASC‡	Changer† en dose maximum
Aucun ajustement posologique requis pour les éléments suivants :			
Antidiabétiques oraux			
Metformine (1000 mg)	20mg	↓1%	↓7%
Pioglitazone (45 mg)	50mg	0%	↑9 %
Sitagliptine (100 mg)	20mg	↑8 %	↓4%
Glimépiride (4 mg)	20mg	↓1%	↑1 %
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)	10 mg	↑1 %	↑4%
Agents cardiovasculaires			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50mg	↑7 %	↓1%
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	↑5 %	↑8 %
Valsartan (320 mg)	20mg	↑2%	↓12%
Simvastatine (40 mg)	20mg	↓1%	↓2%
Agent anti-infectieux			
Rifampicine (600 mg une fois par jour pendant	10 mg	↓22%	↓7%

Médicament coadministré (Régime posologique)*	Dapagliflozine (Régime posologique)*	Dapagliflozine	
		Changer† en ASC‡	Changer† en do maximum
Aucun ajustement posologique requis pour les éléments suivants :			
6 jours)			
Agent anti-inflammatoire non stéroïdien			
Acide méfénamique (dose de charge de 500 mg suivie de 14 doses de 250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	↑51%	↑13%

* Dose unique sauf indication contraire. †

Changement en pourcentage (avec/sans médicament co-administré et pas de changement = 0 %) ; ↑ et ↓ indiquent l'augmentation et la diminution de l'exposition, respectivement.

‡ ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en dose unique et ASC = ASC(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

Effets de la dapagliflozine sur d'autres médicaments

Le tableau 10 montre l'effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments co-administrés. La dapagliflozine n'a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés.

Tableau 10 : Effets de la dapagliflozine sur les expositions systémiques aux médicaments administrés en concomitance

Médicament coadministré (Régime posologique)*	Dapagliflozine (Régime posologique)*	Médicament coadministré	
		Changer† en ASC‡	Changer† en do maximum
Aucun ajustement posologique requis pour les éléments suivants :			
Antidiabétiques oraux			
Metformine (1000 mg)	20mg	0%	↓5%
Pioglitazone (45 mg)	50mg	0%	↓7%
Sitagliptine (100 mg)	20mg	↑1 %	↓11%
Glimépiride (4 mg)	20mg	↑13%	↑4%
Agents cardiovasculaires			
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50mg	↓1%	↓5%
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	↑13%	↑13%
Valsartan (320 mg)	20mg	↑5 %	↓6%
Simvastatine (40 mg)	20mg	↑19%	↓6%
Digoxine (0,25 mg)	20 mg dose de charge puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	0%	↓1%
Warfarine (25 mg) S-warfarine R-warfarine	20 mg dose de charge puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	 ↑3% ↑6 %	 ↑7 % ↑8 %

* Dose unique sauf indication contraire.

† Changement en pourcentage (avec/sans médicament co-administré et pas de changement = 0 %) ; ↑ et ↓ indiquent l'augmentation et la diminution de l'exposition, respectivement.

‡ ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en dose unique et ASC = ASC(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

13. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

XIGDUO XR

Aucune étude animale n'a été menée avec XIGDUO XR pour évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données suivantes sont basées sur les résultats des études portant sur la dapagliflozine et la metformine individuellement.

Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a induit de tumeurs ni chez la souris ni chez le rat à aucune des doses évaluées dans les études de cancérogénicité de 2 ans. Les doses orales chez les souris étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et les doses orales chez les rats étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour. jour pour les hommes et les femmes. Les doses les plus élevées évaluées chez les souris étaient environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) la dose clinique de 10 mg/jour sur la base de l'exposition à l'AUC. Chez le rat, la dose la plus élevée était d'environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) la dose clinique de 10 mg/jour en fonction de l'ASC.

La dapagliflozine était négative dans le test de mutagénicité d'Ames et positive dans une série de tests de clastogénicité in vitro en présence d'activation S9 et à des concentrations ≥ 100 µg/mL. La dapagliflozine s'est avérée négative pour la clastogénicité dans une série d'études in vivo évaluant les micronoyaux ou la réparation de l'ADN chez le rat à des multiples d'exposition > 2100 fois la dose clinique.

Il n'y a pas eu de signal de cancérogénicité ou de mutagénicité dans les études animales, ce qui suggère que la dapagliflozine ne représente pas de risque génotoxique pour l'homme.

La dapagliflozine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles ou femelles traités à des multiples d'exposition ≤ 1708 et 998 fois les doses humaines maximales recommandées chez les mâles et les femelles, respectivement.

Chlorhydrate de metformine

Des études de cancérogénicité à long terme ont été réalisées chez le rat (durée d'administration de 104 semaines) et la souris (durée d'administration de 91 semaines) à des doses allant jusqu'à 900 et 1 500 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont à la fois environ 4 fois la MRHD de 2000 mg sur la base de comparaisons de surface corporelle. Aucune preuve de cancérogénicité avec la metformine n'a été trouvée chez les souris mâles ou femelles. De même, aucun potentiel tumorigène n'a été observé avec la metformine chez les rats mâles. Il y avait, cependant, une incidence accrue de polypes utérins stromaux bénins chez les rats femelles traités avec 900 mg/kg/jour.

Aucun potentiel mutagène de la metformine n'a été mis en évidence dans les tests in vitro suivants : test d'Ames (*S.typhimurium*), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris) ou test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test in vivo du micronoyau chez la souris étaient également négatifs.

La fertilité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine lorsqu'elle a été administrée à des doses aussi élevées que 600 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la MRHD basée sur des comparaisons de surface corporelle.

14. ÉTUDES CLINIQUES

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée avec les comprimés combinés XIGDUO XR pour caractériser son effet sur la réduction de l'HbA1c. XIGDUO XR est considéré comme bioéquivalent aux comprimés à libération prolongée de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine (XR) [*voirPharmacologie clinique (12.3)*]. Aucune étude de biodisponibilité relative entre XIGDUO XR et les comprimés à libération immédiate de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine n'a été menée. Les comprimés de chlorhydrate de metformine XR et les comprimés de chlorhydrate de metformine IR ont un degré d'absorption similaire (tel que mesuré par l'ASC), tandis que les concentrations plasmatiques maximales des comprimés XR sont environ 20 % inférieures à celles des comprimés IR à la même dose.

La co-administration de comprimés de dapagliflozine et de metformine XR a été étudiée chez des patients naïfs de traitement insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls. La co-administration de dapagliflozine et de metformine IR ou XR comprimés a été étudiée chez des patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés par la metformine et comparée à une sulfonylurée (glipizide) en association à la metformine. Le traitement par dapagliflozine plus metformine à toutes les doses a produit des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun (FPG) par rapport au placebo en association avec la metformine (traitement initial ou traitement d'appoint). Des réductions de l'HbA1c ont été observées dans tous les sous-groupes, notamment le sexe, l'âge, la race, la durée de la maladie et l'IMC initial.

14.1 Thérapie de Combinaison Initiale avec Metformin Extended-Release

Un total de 1241 patients naïfs de traitement avec un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c ≥7,5 % et ≤12 %) ont participé à 2 études contrôlées contre comparateur actif d'une durée de 24 semaines pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du traitement initial par la dapagliflozine 5 mg ou 10 mg en association avec la formulation de metformine XR.

Dans 1 étude, 638 patients ont été randomisés dans 1 des 3 bras de traitement après une période d'introduction d'une semaine : dapagliflozine 10 mg plus metformine XR (jusqu'à 2 000 mg/jour), dapagliflozine 10 mg plus placebo ou metformine XR (jusqu'à à 2000 mg/jour) plus un placebo. La dose de metformine XR a été augmentée chaque semaine par paliers de 500 mg, selon la tolérance, avec une dose médiane atteinte de 2 000 mg.

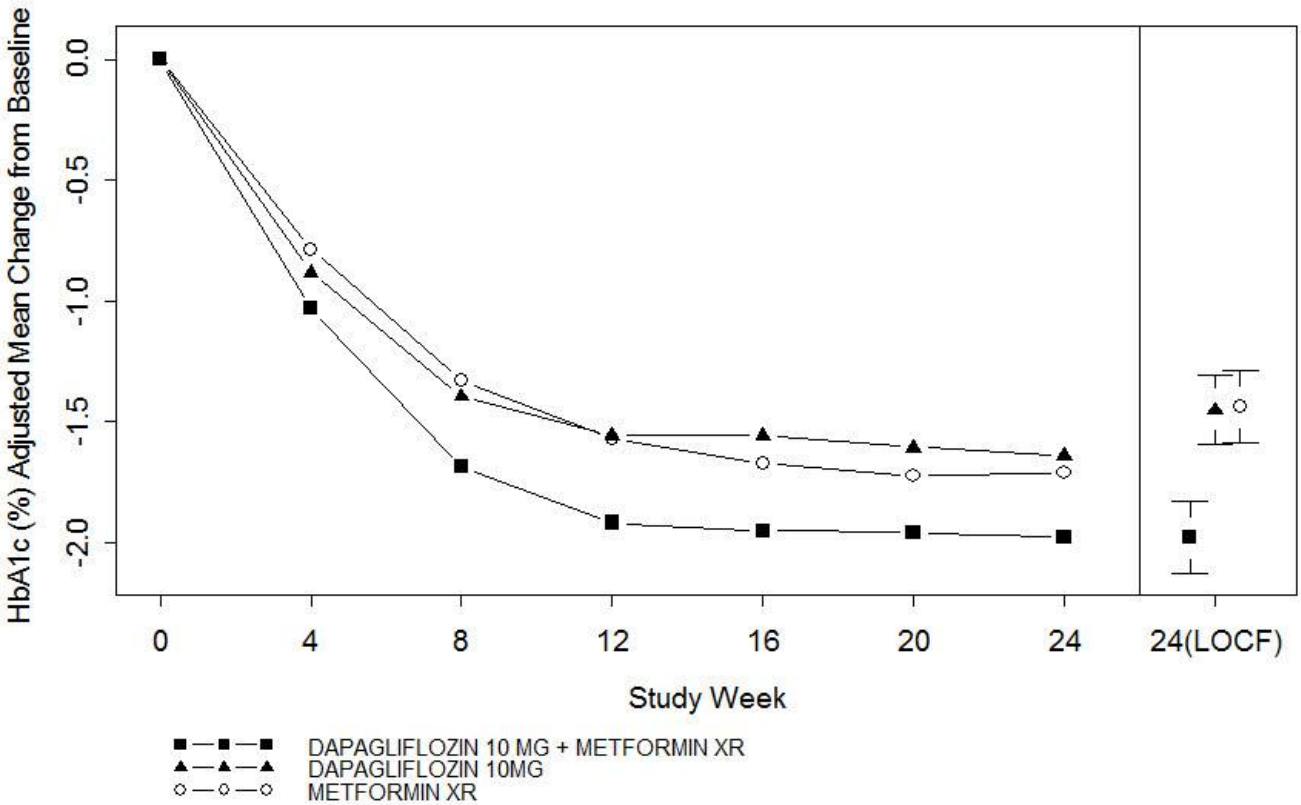
Le traitement combiné de dapagliflozine 10 mg plus metformine XR a fourni des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à l'un ou l'autre des traitements en monothérapie et une réduction statistiquement significative du poids corporel par rapport à la metformine XR seule (voir Tableau 11 et Figure 2). La dapagliflozine 10 mg en monothérapie a également apporté des améliorations statistiquement significatives de la FPG et une réduction statistiquement significative du poids corporel par rapport à la metformine seule et n'a pas été inférieure à la metformine XR en monothérapie pour abaisser l'HbA1c.

Tableau 11 : Résultats à la semaine 24 (LCOF*) dans une étude à contrôle actif portant sur la thérapie combinée initiale à la dapagliflozine et à la metformine XR

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Metformine XR N=211†	Dapagliflozine 10 mg N=219†	Metformine RX N=208†
HbA1c (%)			
Ligne de base (moyenne)	9.1	9.0	9.0
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 2,0	− 1,5	− 1,4
Différence par rapport à la dapagliflozine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 0,5§ (−0,7, −0,3)		
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 0,5§ (−0,8, −0,3)	0.0¶ (−0,2, 0,2)	
Pourcentage de patients atteignant une HbA1c < 7 % ajustée par rapport à la ligne de base	46,6 %	31,7 %	35,2 %
FPG (mg/dL)			
Ligne de base (moyenne)	189,6	197,5	189,9
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 60,4	− 46,4	− 34,8
Différence par rapport à la dapagliflozine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 13,9§ (−20,9, −7,0)		
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 25,5§ (−32,6, −18,5)	− 11,6# (−18,6, −4,6)	
Poids corporel (kg)			
Ligne de base (moyenne)	88,6	88,5	87,2
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 3,3	− 2,7	− 1,4
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 2,0§ (−2,6, −1,3)	− 1,4§ (−2,0, −0,7)	

* LOCF : dernière observation (avant sauvetage pour les patients secourus) reportée. †
Tous les patients randomisés qui ont pris au moins une dose de médicament à l'étude en double aveugle pendant la période à court terme en double aveugle. Moyenne
‡ des moindres carrés ajustée pour la valeur de référence.
§ valeur p <0,0001.
¶ Non inférieur à la metformine XR.
# valeur p <0,05.

Figure 2 : Variation moyenne ajustée de l'HbA1c (%) par rapport au départ au fil du temps dans une étude contrôlée contre un traitement actif de 24 semaines portant sur l'association initiale de dapagliflozine et de metformine XR



Left side graph: Values for adjusted mean change from baseline based on a longitudinal repeated measures model, including randomized subjects who completed the study with both baseline and Week 24 HbA1C values without rescue.
Right side graph for Week 24 (LOCF): Values for adjusted mean change from baseline and 95% CIs based on an ANCOVA model, including randomized subjects with a baseline and at least one post baseline HbA1c before rescue.

Dans la seconde étude, 603 patients ont été randomisés dans 1 des 3 bras de traitement après une période d'introduction d'une semaine : dapagliflozine 5 mg plus metformine XR (jusqu'à 2 000 mg/jour), dapagliflozine 5 mg plus placebo ou metformine XR (jusqu'à 2000 mg/jour) plus un placebo. La dose de metformine XR a été augmentée chaque semaine par paliers de 500 mg, selon la tolérance, avec une dose médiane atteinte de 2 000 mg.

Le traitement combiné de dapagliflozine 5 mg plus metformine XR a fourni des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à l'un ou l'autre des traitements en monothérapie et une réduction statistiquement significative du poids corporel par rapport à la metformine XR seule (voir tableau 12).

Tableau 12 : Résultats à la semaine 24 (LOCF*) dans une étude à contrôle actif portant sur la thérapie combinée initiale à la dapagliflozine et à la metformine XR

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 5mg + Metformine XR N=194†	Dapagliflozine 5mg N=203†	Metformine XR N=201†
HbA1c (%)			
Ligne de base (moyenne)	9.2	9.1	9.1
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 2,1	− 1,2	− 1,4
Différence par rapport à la dapagliflozine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 0,9§ (−1,1, −0,6)		
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 0,7§ (−0,9, −0,5)		
Pourcentage de patients atteignant une HbA1c < 7 % ajustée par rapport à la ligne de base	52,4 %¶	22,5 %	34,6 %
FPG (mg/dL)			
Ligne de base (moyenne)	193.4	190.8	196.7
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 61,0	− 42,0	− 33,6
Différence par rapport à la dapagliflozine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 19.1§ (−26,7, −11,4)		
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 27,5§ (−35,1, −19,8)		
Poids corporel (kg)			
Ligne de base (moyenne)	84.2	86.2	85,8
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 2,7	− 2,6	− 1,3
Différence par rapport à la metformine XR (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 1,4§ (−2,0, −0,7)		

* LOCF : dernière observation (avant sauvetage pour les patients secourus) reportée. †
Tous les patients randomisés qui ont pris au moins une dose de médicament à l'étude en double aveugle pendant la période à court terme en double aveugle. Moyenne
‡ des moindres carrés ajustée pour la valeur de référence.
§ valeur p <0,0001.
¶ valeur p <0,05.

14.2 Complément à la Metformine à Libération Immédiate

Un total de 546 patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c ≥7 % et ≤10 %) ont participé à une étude contrôlée par placebo de 24 semaines pour évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine. Les patients sous metformine à une dose d'au moins 1 500 mg/jour ont été randomisés après avoir terminé une période d'initiation au placebo de 2 semaines, en simple aveugle. Après la période d'initiation, les patients éligibles ont été randomisés pour recevoir de la dapagliflozine 5 mg, de la dapagliflozine 10 mg ou un placebo en plus de leur dose actuelle de metformine.

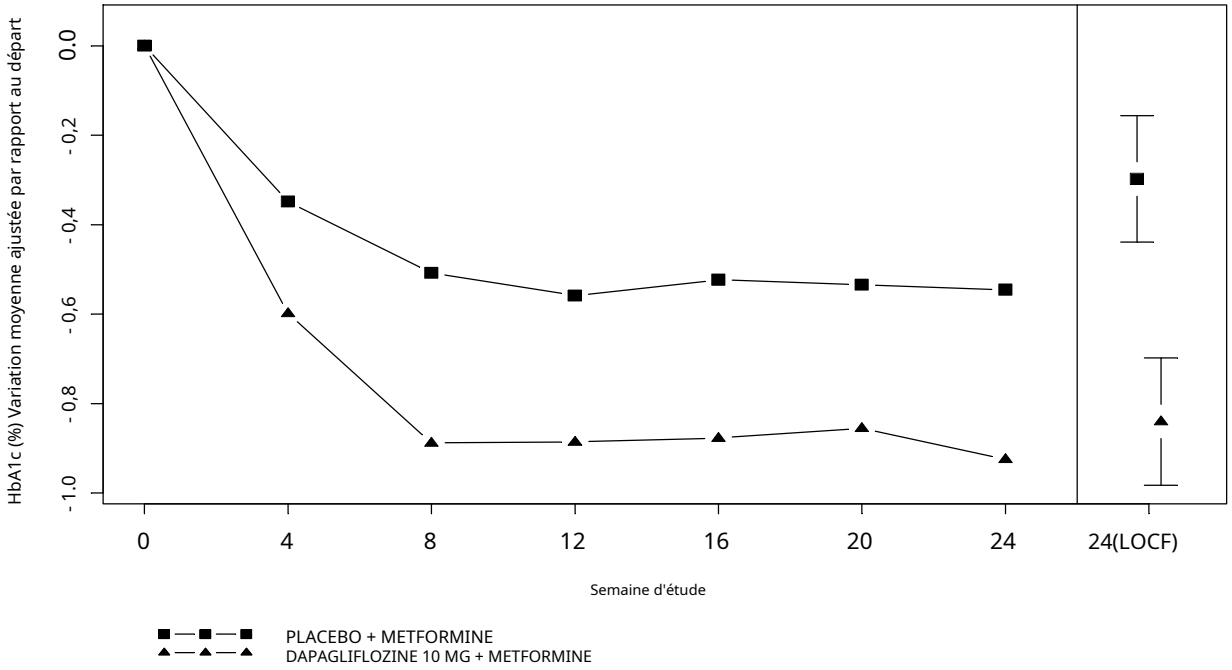
En tant que traitement d'appoint à la metformine, la dapagliflozine 10 mg a entraîné des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la FPG, ainsi qu'une réduction statistiquement significative du poids corporel par rapport au placebo à la semaine 24 (voir Tableau 13 et Figure 3). Les variations moyennes statistiquement significatives (p < 0,05 pour les deux doses) de la tension artérielle systolique par rapport au placebo plus metformine étaient de -4,5 mmHg et -5,3 mmHg avec la dapagliflozine 5 mg et 10 mg plus metformine, respectivement.

Tableau 13 : Résultats d'une étude de 24 semaines (LOCF*) Étude contrôlée par placebo sur la dapagliflozine en association avec la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine 10 mg + Metformine N=135†	Dapagliflozine 5 mg + Metformine N=137†	Placebo + Metformine N=137†
HbA1c (%)			
Ligne de base (moyenne)	7.9	8.2	8.1
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 0,8	− 0,7	− 0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 0,5§ (−0,7, −0,3)	− 0,4§ (−0,6, −0,2)	
Pourcentage de patients atteignant une HbA1c < 7 % ajustée par rapport à la ligne de base	40,6 %¶	37,5 %¶	25,9 %
FPG (mg/dL)			
Ligne de base (moyenne)	156,0	169.2	165,6
Changement par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée‡)	− 23,5	− 21,5	− 6,0
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 17,5§ (−25,0, −10,0)	− 15,5§ (−22,9, −8,1)	
Changement par rapport au départ à la semaine 1 (moyenne ajustée‡)	− 16,5§ (N=115)	− 12,0§ (N=121)	1.2 (N=126)
Poids corporel (kg)			
Ligne de base (moyenne)	86,3	84,7	87,7
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 2,9	− 3,0	− 0,9
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 2,0§ (−2,6, −1,3)	− 2,2§ (−2,8, −1,5)	

* LOCF : dernière observation (avant sauvetage pour les patients secourus) reportée. †
Tous les patients randomisés qui ont pris au moins une dose de médicament à l'étude en double aveugle pendant la période à court terme en double aveugle. Moyenne
‡ des moindres carrés ajustée pour la valeur de référence.
§ valeur p <0,00001 versus placebo + metformine.
¶ valeur p <0,05 versus placebo + metformine.

Figure 3 : Variation moyenne ajustée de l'HbA1c (%) par rapport au départ au fil du temps dans une étude contrôlée par placebo de 24 semaines sur la dapagliflozine en association avec la metformine



Graphique de gauche : valeurs de la variation moyenne ajustée par rapport à la ligne de base sur la base d'un modèle longitudinal de mesures répétées, y compris les sujets randomisés qui ont terminé la période à court terme avec des valeurs d'HbA1C de base et de la semaine 24 sans sauvetage. Graphique de droite pour la semaine 24 (LOCF) : valeurs de la variation moyenne ajustée par rapport à la ligne de base et IC à 95 % basés sur un modèle ANCOVA, y compris les sujets randomisés avec une ligne de base et au moins une HbA1c post-ligne de base avant le sauvetage.

14.3 Complément d'étude contrôlé par le glipizide actif à la libération immédiate de metformine

Un total de 816 patients atteints de diabète de type 2 avec un contrôle glycémique inadéquat (HbA1c > 6,5 % et ≤ 10 %) ont été randomisés dans une étude de non-infériorité contrôlée par le glipizide de 52 semaines pour évaluer la dapagliflozine comme traitement adjuvant à la metformine. Les patients sous metformine à une dose d'au moins 1 500 mg/jour ont été randomisés après une période d'initiation au placebo de 2 semaines pour recevoir du glipizide ou de la dapagliflozine (5 ou 2,5 mg, respectivement) et ont été augmentés pendant 18 semaines pour obtenir un effet glycémique optimal (FPG <110 mg/dL, <6,1 mmol/L) ou à la dose la plus élevée (jusqu'à 20 mg de glipizide et 10 mg de dapagliflozine) selon la tolérance des patients. Par la suite, les doses ont été maintenues constantes, à l'exception d'une sous-titration pour prévenir l'hypoglycémie.

À la fin de la période de titration, 87 % des patients traités par la dapagliflozine avaient été titrés à la dose maximale de l'étude (10 mg) contre 73 % traités par le glipizide (20 mg). Le traitement par la dapagliflozine a entraîné une réduction moyenne similaire de l'HbA1c par rapport à l'inclusion à la semaine 52, par rapport au glipizide, démontrant ainsi la non-infériorité (voir tableau 14). Le traitement par la dapagliflozine a entraîné une réduction moyenne statistiquement significative du poids corporel par rapport au départ à la semaine 52, par rapport à une augmentation moyenne du poids corporel dans le groupe glipizide. La variation moyenne statistiquement significative (p < 0,0001) de la pression artérielle systolique par rapport au départ par rapport au glipizide plus metformine était de -5,0 mmHg avec la dapagliflozine plus metformine.

Tableau 14 : Résultats à la semaine 52 (LOCF*) dans une étude à contrôle actif comparant la dapagliflozine au glipizide en complément de la metformine

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine + Metformine n=400†	Glipizide + Metformine N=401†
HbA1c (%)		
Ligne de base (moyenne)	7.7	7.7
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 0,5	− 0,5
Différence entre glipizide + metformine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	0.0§ (−0,1, 0,1)	
Poids corporel (kg)		
Ligne de base (moyenne)	88,4	87,6
Changement par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	− 3,2	1.4
Différence entre glipizide + metformine (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	− 4,7¶ (−5,1, −4,2)	

* LOCF : dernière observation reportée. †

Patients randomisés et traités avec une mesure d'efficacité initiale et au moins 1 après l'inclusion. Moyenne des

‡ moindres carrés ajustée pour la valeur de référence.

§ Non inférieur au glipizide + metformine.

¶ valeur p <0,0001.

16. COMMENT FOURNI/STOCKAGE ET MANIPULATION

Comment fournie

XIGDUO®Les comprimés XR (dapagliflozine et metformine HCl à libération prolongée) portent des inscriptions sur un côté, sont lisses au verso et sont disponibles dans les dosages et conditionnements indiqués dans le Tableau 15.

Tableau 15 : Présentations des tablettes XIGDUO XR

Force de la tablette	Pelliculé Tablette Couleur/Forme	Tablette Marquages	Taille du paquet	Code NDC
2,5/1000mg	Brun clair à marron, biconvexe, de forme ovale	"1074" et "2.5/1000" gravé d'un côté et uni de l'autre.	Bouteille de 60	0310-6225-60
5/500mg	orange, biconvexe, en forme de capsule	"1070" et "5/500" gravé d'un côté et uni de l'autre.	Bouteille de 30 Bouteille de 500	0310-6250-30 0310-6250-50
5/1000mg	rose à rose foncé, biconvexe, ovale- en forme de	"1071" et "5/1000" gravé d'un côté et uni de l'autre.	Bouteille de 30 Bouteille de 60 Flacon de 90 Bouteille de 400	0310-6260-30 0310-6260-60 0310-6260-90 0310-6260-40

Force de la tablette	Pelliculé Tablette Couleur/Forme	Tablette Marquages	Taille du paquet	Code NDC
10/500mg	rose, biconvexe, en forme de capsule	"1072" et "10/500" gravé d'un côté et uni de l'autre.	Bouteille de 30 Bouteille de 500	0310-6270-30 0310-6270-50
10/1000mg	jaune à foncé jaune, biconvexe, de forme ovale	"1073" et "10/1000" gravé d'un côté et uni de l'autre	Bouteille de 30 Flacon de 90 Bouteille de 400	0310-6280-30 0310-6280-90 0310-6280-40

Stockage et manutention

Conserver entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F); les excursions permises entre 15°C et 30°C (59°F et 86°F) [voient USP la Température de Pièce Contrôlée].

17. RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS AUX PATIENTS

Voir l'étiquetage du patient approuvé par la FDA (guide des médicaments).

Des instructions

Demandez aux patients de lire le Guide des médicaments avant de commencer le traitement par XIGDUO XR et de le relire chaque fois que la prescription est renouvelée.

Informer les patients des risques et avantages potentiels de XIGDUO XR et des modes de traitement alternatifs. Informez également les patients de l'importance du respect des instructions diététiques, de l'activité physique régulière, de la surveillance périodique de la glycémie et des tests d'HbA1c, de la reconnaissance et de la prise en charge de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie et de l'évaluation des complications du diabète. Conseillez aux patients de consulter rapidement un médecin pendant les périodes de stress comme la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, car les besoins en médicaments peuvent changer.

Informer les patients que l'incidence de l'hypoglycémie peut être augmentée lorsque XIGDUO XR est ajouté à un sécrétagogue de l'insuline (par exemple, une sulfonylurée) ou à de l'insuline [*voirAvertissements et précautions (5.6)*].

Demandez à la patiente d'informer immédiatement son fournisseur de soins de santé si elle est enceinte ou envisage de devenir enceinte. D'après des données animales, XIGDUO XR peut nuire au fœtus au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

Demandez à la patiente d'informer immédiatement son fournisseur de soins de santé si elle allaite ou envisage d'allaiter. On ne sait pas si XIGDUO XR est excrété dans le lait maternel ; cependant, sur la base de données animales, XIGDUO XR peut être nocif pour les nourrissons.

Informez les patients que les effets indésirables les plus courants associés à l'utilisation de XIGDUO XR sont les mycoses génitales féminines, la rhinopharyngite, les infections des voies urinaires, la diarrhée, les maux de tête, les nausées et les vomissements.

Informez les patients que XIGDUO XR doit être avalé entier et non écrasé ou mâché, et que les ingrédients inactifs peuvent parfois être éliminés dans les selles sous forme d'une masse molle qui peut ressembler au comprimé d'origine.

Demandez aux patients de prendre XIGDUO XR uniquement tel que prescrit. Si une dose est oubliée, conseillez aux patients de la prendre dès qu'ils s'en souviennent, sauf s'il est presque l'heure de la dose suivante, auquel cas les patients doivent sauter la dose oubliée et prendre le médicament à l'heure prévue suivante. Conseillez aux patients de ne pas prendre 2 comprimés de XIGDUO XR en même temps, sauf indication contraire de leur professionnel de la santé.

Acidose lactique

Informer les patients des risques d'acidose lactique dus au composant metformine et de ses symptômes et conditions qui prédisposent à son développement [*voirAvertissements et précautions (5.1)*]. Conseillez aux patients d'arrêter XIGDUO XR immédiatement et d'informer rapidement leur fournisseur de soins de santé en cas d'hyperventilation inexpliquée, de myalgie, de malaise, de somnolence inhabituelle, d'étourdissements, de rythme cardiaque lent ou irrégulier, de sensation de froid (en particulier dans les extrémités) ou d'autres symptômes non spécifiques. Les symptômes gastro-intestinaux sont fréquents lors de l'initiation du traitement par la metformine et peuvent survenir lors de l'initiation du traitement par XIGDUO XR ; cependant, informez les patients de consulter leur médecin s'ils développent des symptômes inexpliqués. Bien qu'il soit peu probable que les symptômes gastro-intestinaux qui surviennent après la stabilisation soient liés au médicament, une telle apparition de symptômes doit être évaluée pour déterminer si elle peut être due à une acidose lactique ou à une autre maladie grave.

Conseiller les patients contre la consommation excessive d'alcool pendant le traitement par XIGDUO XR [*voirAvertissements et précautions (5.1)*].

Informer les patients de l'importance de tests réguliers de la fonction rénale et des paramètres hématologiques lors du traitement par XIGDUO XR [*voirContre-indications (4)etAvertissements et précautions (5.1)*].

Demandez aux patients d'informer leur médecin qu'ils prennent XIGDUO XR avant toute intervention chirurgicale ou radiologique, car l'arrêt temporaire de XIGDUO XR peut être nécessaire jusqu'à ce que la fonction rénale soit confirmée comme étant normale [*voirAvertissements et précautions (5.1)*].

Hypotension

Informez les patients qu'une hypotension symptomatique peut survenir avec XIGDUO XR et conseillez-leur de contacter leur fournisseur de soins de santé s'ils ressentent de tels symptômes [*voirAvertissements et précautions (5.2)*]. Informez les patients que la déshydratation peut augmenter le risque d'hypotension et qu'ils doivent avoir un apport hydrique adéquat.

Acidocétose

Informez les patients que l'acidocétose est une affection grave mettant la vie en danger. Des cas d'acidocétose ont été rapportés lors de l'utilisation de dapagliflozine. Demandez aux patients de vérifier les corps cétoniques (si possible) si des symptômes compatibles avec une acidocétose surviennent même si la glycémie n'est pas élevée. Si des symptômes d'acidocétose (y compris des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la fatigue et des difficultés respiratoires)se produire, demandez aux patients d'arrêter XIGDUO XR et de consulter immédiatement un médecin [*voirAvertissements et précautions (5.3)*].

Lésion rénale aiguë

Informez les patients que des lésions rénales aiguës ont été signalées lors de l'utilisation de la dapagliflozine. Conseillez aux patients de consulter immédiatement un médecin s'ils ont une consommation orale réduite (en raison d'une maladie aiguë ou d'un jeûne) ou une augmentation des pertes de liquide (en raison de vomissements, de diarrhée ou d'une exposition excessive à la chaleur), car il peut être approprié d'arrêter temporairement l'utilisation de XIGDUO XR dans ces paramètres [*voirAvertissements et précautions (5.4)*].

Infections urinaires graves

Informez les patients du potentiel d'infections des voies urinaires, qui peuvent être graves. Fournissez-leur des informations sur les symptômes des infections des voies urinaires. Conseillez-leur de consulter rapidement un médecin si de tels symptômes surviennent [*voirAvertissements et précautions (5.5)*].

Mycoses génitales chez les femmes (p. ex., vulvovaginite)

Informez les patientes que des infections vaginales à levures peuvent survenir et fournissez-leur des informations sur les signes et les symptômes des infections vaginales à levures. Informez-les des options de traitement et du moment où consulter un médecin [*voirAvertissements et précautions (5.8)*].

Infections mycosiques génitales chez les hommes (p. ex., balanite)

Informez les patients de sexe masculin que des infections à levures du pénis (p. ex., balanite ou balanoposthite) peuvent survenir, en particulier chez les patients ayant des antécédents. Fournissez-leur des informations sur les signes et les symptômes de la balanite et de la balanoposthite (éruption cutanée ou rougeur du gland ou du prépuce du pénis). Informez-les des options de traitement et du moment où consulter un médecin [*voirAvertissements et précautions (5.8)*].

Réactions d'hypersensibilité

Informez les patients que des réactions d'hypersensibilité graves (p. ex., urticaire et œdème de Quincke) ont été signalées avec les composants de XIGDUO XR. Conseillez aux patients de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évoquant une réaction allergique ou un œdème de Quincke et de ne plus prendre de médicament tant qu'ils n'ont pas consulté leur médecin traitant.

Cancer de la vessie

Informez les patients qu'ils doivent signaler rapidement tout signe d'hématurie macroscopique ou tout autre symptôme potentiellement lié au cancer de la vessie.

Tests de laboratoire

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, les patients prenant XIGDUO XR seront testés positifs pour le glucose dans leur urine.

GLUCOPHAGE®est une marque déposée de Merck Santé SAS, une filiale de Merck KGaA de Darmstadt, Allemagne, sous licence de Bristol-Myers Squibb Company.

FARXIGA®est une marque de commerce du groupe de sociétés AstraZeneca.

Distribué par:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP

Wilmington, DE 19850

GUIDE DES MÉDICAMENTS

XIGDUO®XR (ZIG-DO-OH XR)

(dapagliflozine et metformine HCL à libération prolongée)

Comprimés

Quelle est l'information la plus importante que je devrais connaître sur XIGDUO XR ? XIGDUO XR peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Acidose lactique**. La metformine, l'un des médicaments contenus dans XIGDUO XR, peut provoquer une affection rare mais grave appelée acidose lactique (accumulation d'un acide dans le sang) pouvant entraîner la mort. L'acidose lactique est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants, qui pourraient être des signes d'acidose lactique :

- vous avez froid aux mains ou aux pieds vous
- vous sentez étourdi ou étourdi
- vous avez un rythme cardiaque lent ou irrégulier vous
- vous sentez très faible ou fatigué
- vous avez des douleurs musculaires inhabituelles (pas
- normales) vous avez du mal à respirer
- vous ressentez une somnolence inhabituelle ou dormez plus longtemps que d'habitude vous
- avez des douleurs à l'estomac, des nausées ou des vomissements

La plupart des personnes qui ont eu une acidose lactique avec la metformine ont d'autres choses qui, combinées à l'utilisation de la metformine, ont conduit à l'acidose lactique. Dites à votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants, car vous avez un risque plus élevé d'avoir une lactation acidose avec XIGDUO XR si vous :

- avez de graves problèmes rénaux ou vos reins sont affectés par certains tests radiographiques utilisant un colorant injectable avez
- des problèmes de foie
- boire de l'alcool très souvent, ou boire beaucoup d'alcool lors d'une consommation excessive d'alcool à court terme
- se déshydrater (perdre une grande quantité de fluides corporels). Cela peut arriver si vous êtes malade avec de la fièvre, des vomissements ou de la diarrhée. La déshydratation peut également survenir lorsque vous transpirez beaucoup avec une activité ou un exercice et que vous ne buvez pas suffisamment de liquides.
- Subir une opération chirurgicale
- avez une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.

La meilleure façon d'éviter d'avoir un problème d'acidose lactique due à la metformine est d'informer votre médecin si vous avez l'un des problèmes de la liste ci-dessus. Votre médecin peut décider d'arrêter votre XIGDUO XR pendant un certain temps si vous avez l'une de ces choses.

XIGDUO XR peut avoir d'autres effets secondaires graves. Voir « Quels sont les effets secondaires possibles de XIGDUO XR ? »

Qu'est-ce que XIGDUO XR ?

- XIGDUO XR contient 2 médicaments sur ordonnance appelés dapagliflozine (FARXIGA) et metformine HCl (GLUCOPHAGE). XIGDUO XR est utilisé avec un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le contrôle de la glycémie (glucose) chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsque le traitement par la dapagliflozine ou la metformine n'a pas contrôlé votre glycémie.
- XIGDUO XR n'est pas destiné aux personnes atteintes de diabète de type 1.
- XIGDUO XR n'est pas destiné aux personnes atteintes d'acidocétose diabétique (augmentation des cétones dans le
- sang ou l'urine). On ne sait pas si XIGDUO XR est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Qui ne devrait pas prendre XIGDUO XR ?

Ne prenez pas XIGDUO XR si vous :

- avez des problèmes rénaux modérés à graves ou êtes sous dialyse
- êtes allergique à la dapagliflozine, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients de XIGDUO XR. Voir la fin de ce guide des médicaments pour une liste des ingrédients de XIGDUO XR. Symptômes d'un**sérieuse**une réaction allergique à XIGDUO XR peut inclure :
  - démangeaison de la peau
  - plaques rouges en relief sur la peau (urticaire)
  - gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler

  Si vous présentez l'un de ces symptômes, arrêtez de prendre XIGDUO XR et contactez votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.
- souffrez d'une affection appelée acidose métabolique ou acidocétose diabétique (augmentation du nombre de corps cétoniques dans le sang ou l'urine).

Que dois-je dire à mon fournisseur de soins de santé avant de prendre XIGDUO XR ?

Avant de prendre XIGDUO XR, informez votre professionnel de la santé si vous :

- avez un diabète de type 1 ou avez eu une acidocétose diabétique
- avez des problèmes rénaux modérés à sévères
- avoir des problèmes de foie
- avez des antécédents d'infections des voies urinaires ou de problèmes pour uriner avez des
- problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque congestive allez subir une
- intervention chirurgicale
- mangez moins en raison d'une maladie, d'une intervention chirurgicale ou d'un changement dans votre alimentation
- avez ou avez eu des problèmes avec votre pancréas, y compris une pancréatite ou une intervention chirurgicale sur votre pancréas buvez
- de l'alcool très souvent, ou buvez beaucoup d'alcool à court terme (consommation excessive d'alcool)
- allez recevoir une injection de colorant ou d'agents de contraste pour une procédure de radiographie. XIGDUO XR peut devoir être arrêté pendant une courte période. Discutez avec votre professionnel de la santé du moment où vous devez arrêter XIGDUO XR et du moment où vous devez recommencer XIGDUO XR. Voir "Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur XIGDUO XR?"
- vont subir une intervention chirurgicale et ne pourront pas manger ni boire beaucoup. XIGDUO XR devra être arrêté pendant une courte période. Discutez avec votre professionnel de la santé du moment où vous devez arrêter XIGDUO XR et du moment où vous devez recommencer XIGDUO XR. Voir "Quelles sont les informations les plus importantes que je devrais connaître sur XIGDUO XR?"
- avez ou avez eu un cancer de la vessie
- êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte. XIGDUO XR peut nuire à votre bébé à naître. Si vous êtes enceinte ou envisagez de devenir enceinte, parlez à votre fournisseur de soins de santé de la meilleure façon de contrôler votre glycémie.
- allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne sait pas si XIGDUO XR passe dans votre lait maternel. Discutez avec votre fournisseur de soins de santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez XIGDUO XR.

Informez votre fournisseur de soins de santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

XIGDUO XR peut affecter le mode d'action d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent affecter le mode d'action de XIGDUO XR. Informez particulièrement votre fournisseur de soins de santé si vous prenez :

- pilules d'eau (diurétiques)
- rifampicine (utilisée pour traiter ou prévenir la tuberculose) phénytoïne ou
- phénobarbital (utilisés pour contrôler les convulsions) ritonavir (utilisés
- pour traiter les infections à VIH)
- digoxine (utilisée pour traiter les problèmes cardiaques)

Demandez à votre fournisseur de soins de santé une liste de ces médicaments si vous n'êtes pas sûr que votre médicament figure dans la liste ci-dessus.

Connaissez les médicaments que vous prenez. Conservez-en une liste et montrez-la à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsque vous recevez un nouveau médicament.

Comment dois-je prendre XIGDUO XR ?

- Prenez XIGDUO XR exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a dit.
- Ne changez pas votre dose de XIGDUO XR sans en parler à votre fournisseur de soins de santé.
- Prenez XIGDUO XR par voie orale 1 fois par jour avec les repas pour réduire les risques de maux d'estomac. Discutez avec votre fournisseur de soins de santé du meilleur moment de la journée pour vous.
- Avalez XIGDUO XR entier. Ne pas écraser, couper ou mâcher XIGDUO XR.
- Vous pouvez parfois passer une masse molle dans vos selles (selles) qui ressemble à des comprimés XIGDUO XR.
- Lorsque votre corps subit certains types de stress, comme la fièvre, un traumatisme (comme un accident de voiture), une infection ou une intervention chirurgicale, la quantité de médicaments contre le diabète dont vous avez besoin peut changer. Informez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous avez l'une de ces conditions et suivez les instructions de votre fournisseur de soins de santé.
- Restez sur votre programme de régime et d'exercice prescrit tout en prenant XIGDUO XR.
- Votre fournisseur de soins de santé peut effectuer certaines analyses de sang avant de commencer XIGDUO XR et pendant votre traitement.
- Votre fournisseur de soins de santé vérifiera votre diabète avec des tests sanguins réguliers, y compris votre taux de sucre dans le sang et votre A1C. Suivez les
- instructions de votre fournisseur de soins de santé pour traiter l'hypoglycémie (hypoglycémie). Parlez à votre fournisseur de soins de santé si l'hypoglycémie est un problème pour vous.
- Si vous manquez une dose de XIGDUO XR, prenez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez le médicament à l'heure prévue suivante.
- Si vous avez pris trop de XIGDUO XR, appelez votre professionnel de la santé ou rendez-vous immédiatement aux urgences de l'hôpital le plus proche.

Que dois-je éviter en prenant XIGDUO XR ?

- Évitez de boire de l'alcool très souvent ou de boire beaucoup d'alcool en peu de temps (consommation excessive d'alcool). Cela peut augmenter vos chances d'avoir des effets secondaires graves.

Quels sont les effets secondaires possibles de XIGDUO XR ? XIGDUO XR peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

Voir "**Quelle est l'information la plus importante que je devrais connaître sur XIGDUO XR ?**"

- **déshydratation.**XIGDUO XR peut provoquer chez certaines personnes une déshydratation (perte d'eau corporelle et de sel). La déshydratation peut provoquer des étourdissements, des évanouissements, des étourdissements ou une faiblesse, en particulier lorsque vous vous levez (hypotension orthostatique).

  Vous pouvez être plus à risque de déshydratation si vous : o

  avoir une pression artérielle basse

  - prendre des médicaments pour abaisser votre tension artérielle, y compris des diurétiques
  - (diurétiques) être âgé de 65 ans ou plus

- suivez un régime pauvre en sel
- avez des problèmes rénaux

Discutez avec votre médecin de ce que vous pouvez faire pour prévenir la déshydratation, notamment de la quantité de liquide que vous devriez boire quotidiennement.

- **acidocétose (augmentation des corps cétoniques dans le sang ou l'urine).**L'acidocétose est survenue chez des personnes qui ont**diabète de type 1 ou diabète de type 2,**pendant le traitement par la dapagliflozine, l'un des médicaments contenus dans XIGDUO XR. L'acidocétose est une maladie grave qui peut nécessiter un traitement à l'hôpital. L'acidocétose peut entraîner la mort.**Une acidocétose peut survenir avec XIGDUO XR même si votre glycémie est inférieure à 250 mg/dL. Arrêtez de prendre XIGDUO XR et appelez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants**:
  - nausée
  - vomissement
  - douleur dans la région de l'estomac (abdominale)
  - fatigue
  - difficulté à respirer

  Si vous présentez l'un de ces symptômes pendant le traitement par XIGDUO XR, vérifiez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, même si votre sang le sucre est inférieur à 250 mg/dL**.**
- **problèmes rénaux.**Des lésions rénales soudaines sont survenues chez des personnes prenant XIGDUO XR. Parlez immédiatement à votre médecin si vous : o réduisez la quantité de nourriture ou de liquide que vous buvez, par exemple, si vous êtes malade et ne pouvez pas manger ou
  - vous commencez à perdre des liquides de votre corps, par exemple à cause de vomissements, de diarrhée ou d'une exposition trop longue au soleil.
- **infections urinaires graves.**Des infections graves des voies urinaires pouvant entraîner une hospitalisation sont survenues chez des personnes prenant de la dapagliflozine, l'un des médicaments contenus dans XIGDUO XR. Informez votre médecin si vous présentez des signes ou des symptômes d'infection des voies urinaires, tels qu'une sensation de brûlure lorsque vous urinez, un besoin d'uriner souvent, un besoin d'uriner immédiatement, des douleurs dans la partie inférieure de votre estomac (bassin), ou sang dans les urines. Parfois, les personnes peuvent également avoir de la fièvre, des maux de dos, des nausées ou des vomissements.
- **faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).**Si vous prenez XIGDUO XR avec un autre médicament pouvant entraîner une hypoglycémie, tel que des sulfonylurées ou de l'insuline, votre risque d'hypoglycémie est plus élevé. La dose de votre sulfonylurée ou de votre insuline peut devoir être réduite pendant que vous prenez XIGDUO XR. Les signes et symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang peuvent inclure :
  - mal de crâne
  - tremblements ou sensation de
  - vertige nerveux
  - la faiblesse
  - transpiration
  - rythme cardiaque rapide
  - confusion
  - somnolence
  - irritabilité
  - faim
- **faible teneur en vitamine B_{12}(vitamine B_{12}carence).**L'utilisation de metformine pendant de longues périodes peut entraîner une diminution de la quantité de vitamine B_{12}dans votre sang, surtout si vous avez eu un faible taux de vitamine B_{12}niveaux avant. Votre fournisseur de soins de santé peut faire des tests sanguins pour vérifier votre taux de vitamine B_{12}niveaux.
- **infection vaginale par des levures.**Les femmes qui prennent XIGDUO XR peuvent contracter des infections vaginales à levures. Les symptômes d'une infection vaginale à levures comprennent:
  - odeur vaginale
  - pertes vaginales blanches ou jaunâtres (les pertes peuvent être grumeleuses ou ressembler à du fromage cottage)
  - démangeaisons vaginales
- **infection à levures du pénis (balanite).**Les hommes qui prennent XIGDUO XR peuvent contracter une infection à levures de la peau autour du pénis. Certains hommes qui ne sont pas circoncis peuvent avoir un gonflement du pénis qui rend difficile le retrait de la peau autour de l'extrémité du pénis. Les autres symptômes de l'infection à levures du pénis comprennent :
  - rougeur, démangeaisons ou gonflement du pénis
  - éruption cutanée du pénis
  - écoulement nauséabond du pénis
  - douleur dans la peau autour du pénis

  Discutez avec votre fournisseur de soins de santé de ce qu'il faut faire si vous présentez des symptômes d'une infection à levures du vagin ou du pénis. Votre fournisseur de soins de santé peut vous suggérer d'utiliser un médicament antifongique en vente libre. Parlez immédiatement à votre fournisseur de soins de santé si vous utilisez un médicament antifongique en vente libre et que vos symptômes ne disparaissent pas.
- **augmentation des graisses dans votre sang (mauvais cholestérol ou LDL)**
- **cancer de la vessie.**Dans les études sur la dapagliflozine chez les personnes atteintes de diabète, le cancer de la vessie est survenu chez un peu plus de personnes qui prenaient de la dapagliflozine que chez les personnes qui prenaient d'autres médicaments contre le diabète. Il y avait trop peu de cas pour savoir si le cancer de la vessie était lié à la dapagliflozine. Vous ne devez pas prendre XIGDUO XR si vous avez un cancer de la vessie. Informez immédiatement votre fournisseur de soins de santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :
  - sang ou couleur rouge dans vos urines
  - douleur pendant que vous urinez

Les effets secondaires les plus courants de XIGDUO XR incluent :

- infections vaginales à levures et infections à levures du pénis
- diarrhée
- mal de crâne
- nez bouché ou qui coule et mal de gorge
- nausées et vomissements

Informez votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien si vous ressentez un effet secondaire qui vous dérange ou qui ne disparaît pas.
Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles de XIGDUO XR. Pour plus d'informations, demandez à votre fournisseur de soins de santé ou votre pharmacien. Appelez votre fournisseur de soins de santé pour obtenir des conseils médicaux sur les effets secondaires. Vous pouvez signaler les effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment dois-je conserver XIGDUO XR ?

Conservez XIGDUO XR à température ambiante entre 68 °F et 77 °F (20 °C et 25 °C). **Gardez XIGDUO XR et tous les médicaments hors de la portée des enfants.**

Informations générales sur l'utilisation sûre et efficace de XIGDUO XR

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans un guide des médicaments. N'utilisez pas XIGDUO XR pour une condition pour laquelle il n'est pas prescrit. Ne donnez pas XIGDUO XR à d'autres personnes, même si elles présentent les mêmes symptômes que vous. Cela peut leur nuire.

Ce guide des médicaments résume les informations les plus importantes sur XIGDUO XR. Si vous souhaitez plus d'informations, parlez-en à votre fournisseur de soins de santé. Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre professionnel de la santé des informations sur XIGDUO XR destinées aux professionnels de la santé.

Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.xigduoxr.com ou appelez le 1-800-236-9933

Quels sont les ingrédients de XIGDUO XR ?

Ingrédients actifs:dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Ingrédients inactifs:cellulose microcristalline, lactose anhydre, crospovidone, dioxyde de silicium, stéarate de magnésium, carboxyméthylcellulose sodique et hypromellose.

Les pelliculages contiennent les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc. De plus, le pelliculage des comprimés XIGDUO XR 5 mg/500 mg contient FD&C Yellow No. 6/Sunset Yellow FCF Aluminium Lake et le pelliculage des XIGDUO XR 2,5 mg/1000 mg, 5 mg/1000 mg, 10 mg/ Les comprimés à 500 mg et 10 mg/1000 mg contiennent des oxydes de fer.

Distribué par : AstraZeneca Pharmaceuticals LP Wilmington, DE 19850

Ce guide de médication a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis. Révisé : 7/2017