

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

### Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

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

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

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

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

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Xigduo est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique:

- chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à la dose maximale tolérée
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète chez les patients insuffisamment contrôlés par la metformine et ces médicaments
- chez les patients déjà traités par l'association dapagliflozine et metformine sous la forme de comprimés séparés.

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

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

La dose recommandée est d'un comprimé deux fois par jour. Chaque comprimé contient une dose fixe de dapagliflozine et de metformine (voir rubrique 2).

*Pour les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou par la metformine associée à d'autres médicaments pour le traitement du diabète*

Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule ou en association avec d'autres médicaments pour le traitement du diabète, doivent recevoir une dose totale quotidienne de Xigduo équivalente à 10 mg de dapagliflozine, plus la dose totale quotidienne de metformine identique à celle déjà prise ou une dose appropriée la plus proche thérapeutiquement. Lorsque Xigduo est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline comme un sulfamide hypoglycémiant, une dose inférieure d'insuline ou du sulfamide hypoglycémiant peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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

Les patients passant de comprimés séparés de dapagliflozine (dose totale quotidienne de 10 mg) et de metformine à Xigduo doivent recevoir les mêmes doses quotidiennes de dapagliflozine et de metformine que celles précédemment reçues ou la dose appropriée de metformine la plus proche thérapeutiquement.

Populations spéciales

*Insuffisance rénale*

Un DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

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

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

**Table 1. Dosage chez les patients présentant une affection rénale**

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

		<p>par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG &lt; 25 mL/min.</p> <p>L'efficacité hypoglycémisante de la dapagliflozine est probablement absente.</p>
--	--	--

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

La metformine étant éliminée en partie par le rein et les patients âgés étant plus susceptibles de souffrir d'une réduction de la fonction rénale, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés. La fonction rénale devra être surveillée pour prévenir une acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les patients âgés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

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

## **4.3 Contre-indications**

Xigduo est contre-indiqué chez les patients avec :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique) ;
- pré-coma diabétique ;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
  - déshydratation,
  - infection sévère,
  - choc ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telles que :
  - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
  - infarctus du myocarde récent,
  - choc ;
- insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2) ;
- intoxication éthylique aiguë, alcoolisme (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Acidose lactique

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

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

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

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

#### Insuffisance rénale

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

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

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

#### Utilisation chez les patients à risque de déplétion volémique et/ou d'hypotension

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

Une attention particulière devra être portée aux patients pour lesquels une baisse de la pression artérielle induite par la dapagliflozine peut représenter un risque, comme les patients sous traitement anti-hypertenseur avec un antécédent d'hypotension ou les patients âgés.

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

#### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique (ACD), incluant des cas ayant conduit à la mise en jeu du pronostic vital et des cas d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), y compris avec la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était de présentation atypique, avec seulement une élévation modérée de la glycémie, en dessous de 14 mmol/l (250 mg/dL). Il n'est pas connu si l'ACD est plus susceptible de survenir avec des doses plus élevées de dapagliflozine.

Le risque d'acidocétose diabétique doit être envisagé en cas de survenue de symptômes non spécifiques tels que : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à

respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Si ces symptômes apparaissent, il faut immédiatement rechercher une acidocétose chez ces patients, indépendamment de la glycémie.

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

Le traitement doit être interrompu chez les patients qui sont hospitalisés pour des interventions chirurgicales lourdes ou des pathologies médicales aiguës graves. La surveillance des corps cétoniques est recommandée chez ces patients. Le contrôle de la cétonémie (taux de cétone dans le sang) est préféré à la cétonurie (taux de cétone dans l'urine). Le traitement par la dapagliflozine ne peut être repris que quand les taux de corps cétoniques sont normaux et après une stabilisation de l'état du patient.

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

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

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

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

#### Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)

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

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

#### Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; une interruption temporaire du traitement doit donc être envisagée lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire.

#### Sujets âgés (≥ 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir un risque plus important de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être traités par des diurétiques.

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

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience avec la dapagliflozine chez des patients de classe NYHA IV est limitée.

#### Amputations des membres inférieurs

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

#### Bilan urinaire

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

#### Administration de produits de contraste iodés

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

#### Interventions chirurgicales

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

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

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

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

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

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

#### Dapagliflozine

##### Interactions pharmacodynamiques

##### Diurétiques

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

### Insuline et sécrétagogues d'insuline

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

### Interactions pharmacocinétiques

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

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

### Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

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

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

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

### Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments

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

### Interférence avec le test 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)

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

### Population pédiatrique

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

### Metformine

#### Associations non recommandées

Les substances cationiques, éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine), peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition pour les systèmes de transport



tubulaire rénal communs. Une étude menée chez sept volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à raison de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique (ASC) à la metformine de 50 % et la C<sub>max</sub> de 81 %. Il convient donc de surveiller étroitement le contrôle glycémique, d'adapter la dose dans l'intervalle posologique recommandé et d'envisager une modification du traitement antidiabétique en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

#### *Alcool*

Une intoxication alcoolique aiguë est associée à un risque accru d'acidose lactique, particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique en raison de la présence de metformine, une des substances actives de ce médicament (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée.

#### *Produits de contraste iodés*

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

#### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

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

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

#### *Insuline et sécrétagogues d'insuline*

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

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

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

### Allaitement

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

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

### Fertilité

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

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

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

### Dapagliflozine associée à la metformine

#### Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre d'une analyse de 5 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo en association avec la metformine, les résultats de tolérance étaient similaires à ceux obtenus lors de l'analyse poolée pré-spécifiée des 13 études contrôlées comparant la dapagliflozine au placebo (voir Dapagliflozine, *Résumé du profil de sécurité*, ci-dessous). Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été observé dans le groupe traité par la dapagliflozine et la metformine par rapport à ceux signalés pour chacun des composants. Dans l'analyse poolée spécifique associant la dapagliflozine à la metformine, 623 sujets ont été traités par la dapagliflozine 10 mg en ajout de la metformine et 523 ont été traités par placebo et la metformine.

### Dapagliflozine

#### Résumé du profil de sécurité

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

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

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

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

**Tableau 2. Effets indésirables des études cliniques avec la dapagliflozine et la metformine à libération immédiate et des données de post-commercialisation<sup>a</sup>**

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées <sup>*,b,c</sup> Infection des voies urinaires <sup>*,b,d</sup>	Infection fongique <sup>**</sup>		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>b,k</sup>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) <sup>b</sup>		Déplétion volémique <sup>b,c</sup> Soif <sup>**</sup>	Acidocétose diabétique <sup>b, k,1</sup>	Acidose lactique Carence en vitamine B12 <sup>h,§</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>		Trouble du goût <sup>§</sup> Sensation vertigineuse			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux <sup>i, §</sup>		Constipation <sup>**</sup> Sécheresse buccale <sup>**</sup>		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Troubles de la fonction hépatique <sup>§</sup> Hépatite <sup>§</sup>
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Rash <sup>m</sup>			Urticatoire <sup>§</sup> Erythème <sup>§</sup> Prurit <sup>§</sup>
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale <sup>*</sup>			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie <sup>*,f</sup>	Nycturie <sup>**</sup>		
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Prurit vulvo vaginal <sup>**</sup> Prurit génital <sup>**</sup>		
<i>Investigations</i>		Augmentation de l'hématocrite <sup>g</sup> Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial <sup>b</sup> Dyslipidémie <sup>j</sup>	Elévation de la créatininémie pendant le traitement initial <sup>**,b</sup> Elévation de l'urémie <sup>**</sup> Perte de poids <sup>**</sup>		

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

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

<sup>b</sup> Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations.

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

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

<sup>e</sup> La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension.

<sup>f</sup> La polyurie inclut les termes préférés : pollakiurie, polyurie, augmentation de l'excrétion urinaire.

<sup>g</sup> La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite était de 2,30 % pour la dapagliflozine 10 mg *versus* -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg *versus* 0,4 % des sujets recevant le placebo.

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

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

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

<sup>k</sup> Voir la rubrique 4.4

<sup>l</sup> Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence est basée sur le taux annuel.

<sup>m</sup> L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques : rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo et *versus* substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement.

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

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

## Description de certains effets indésirables

### Dapagliflozine plus metformine

#### Hypoglycémie

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

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

### Dapagliflozine

#### Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

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

#### *Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)*

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

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

#### *Hypoglycémie*

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

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

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

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

#### *Déplétion volémique*

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des sujets, et se sont réparties de manière équilibrée entre les sujets traités par la dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 4.4).

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

#### *Acidocétose diabétique*

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

de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

#### *Infections des voies urinaires*

Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les sujets ayant reçu la dapagliflozine comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % *versus* 3,5 % ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées, les sujets ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par la dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.

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

#### *Augmentation de la créatinine*

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

Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 44 micromoles/L (0,5 mg/dL) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement.

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

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

#### Dapagliflozine

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

l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

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

### Metformine

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

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

### Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant ( $K_i$  : 0,55 nM), sélectif et réversible de SGLT2.

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

La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein *via* ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. De ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine.

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

### Metformine

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

La metformine peut agir par trois mécanismes :

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

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

### Effets pharmacodynamiques

#### Dapagliflozine

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

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

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

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

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

#### Metformine

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

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

### Efficacité et sécurité cliniques

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



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

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

La dapagliflozine a également été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque et chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Aucune information dans ces populations de patients n'est disponible pour l'association à dose fixe dapagliflozine/metformine.

#### Contrôle glycémique

##### Associations avec d'autres médicaments

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

**Tableau 3. Résultats à la semaine 52 (LOCF<sup>a</sup>) d'une étude contrôlée *versus* produit actif comparant la dapagliflozine au glipizide en association à la metformine**

Paramètre	Dapagliflozine + metformine	Glipizide + metformine
N <sup>b</sup>	400	401
<b>HbA1c (%)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-0,52	-0,52
Différence par rapport au glipizide + metformine <sup>c</sup> (IC 95 %)	0,00 <sup>d</sup> (-0,11, 0,11)	

<b>Poids corporel (kg)</b>		
Valeur initiale (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport à la valeur initiale <sup>c</sup>	-3,22	1,44
Différence par rapport au glipizide + metformine <sup>c</sup>	-4,65*	
(IC 95 %)	(-5,14, -4,17)	

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

<sup>b</sup> Patients randomisés et traités avec les valeurs initiales et au moins 1 mesure d'efficacité en cours d'étude

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>d</sup> Non infériorité *versus* l'association glipizide + metformine

\* Valeur  $p < 0,0001$

L'utilisation de la dapagliflozine en association à la metformine seule, ou à la metformine en association à la sitagliptine, à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (en complément ou non d'un hypoglycémiant oral, incluant la metformine) a entraîné des diminutions statistiquement significatives de l'HbA1c à 24 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo ( $p < 0,0001$  ; Tableaux 4, 5 et 6). La dapagliflozine 5 mg deux fois par jour a entraîné une baisse statistiquement significative du taux d'HbA1c à 16 semaines par rapport aux sujets recevant le placebo ( $p < 0,0001$  ; Tableau 4).

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

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

**Tableau 4. Résultats des études contrôlées *versus* placebo (LOCF<sup>a</sup>) jusqu'à 24 semaines de dapagliflozine administrée en complément de la metformine ou de metformine et de sitagliptine**

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

<sup>1</sup>Metformine ≥ 1 500 mg/jour ; <sup>2</sup>Sitagliptine 100 mg/jour

<sup>a</sup>Méthode LOCF (Last Observation Carried Forward) : méthode selon laquelle la dernière observation est considérée comme le résultat final (avant intervention si les sujets ont nécessité une intervention)

<sup>b</sup>Étude de 16 semaines contrôlée *versus* placebo

<sup>c</sup>L'ensemble des sujets randomisés ayant pris au moins une dose du médicament de l'étude en double aveugle pendant la période à court terme

<sup>d</sup>Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

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

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

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

**Tableau 5. Résultats d'une étude contrôlée *versus* placebo de 24 semaines portant sur la dapagliflozine en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant**

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

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

<sup>a</sup>Patients randomisés et traités avec une valeur initiale et avec au moins une valeur ultérieure de mesure d'efficacité.

<sup>b</sup>HbA1c analysée avec la méthode LRM (analyse longitudinale de mesures répétées)

<sup>c</sup>Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale

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

**Tableau 6. Résultats à la semaine 24 (LOCF<sup>a</sup>) d'une étude contrôlée *versus* placebo portant sur la dapagliflozine associée à l'insuline (seule ou avec un hypoglycémiant oral, y compris la metformine)**

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

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

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

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée sur la valeur initiale et présence d'un hypoglycémiant oral

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

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

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

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

#### *En association avec la metformine chez les patients naïfs*

Un total de 1236 patients naïfs de traitement présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé (HbA1c  $\geq 7,5\%$  et  $\leq 12\%$ ) ont participé à deux études contrôlées avec comparateur actif d'une durée de 24 semaines afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine (5 mg ou 10 mg) en association avec la metformine chez les patients naïfs *versus* chaque médicament pris individuellement.

Le traitement par la dapagliflozine 10 mg en association avec la metformine (jusqu'à 2 000 mg par jour) a montré des améliorations significatives de l'HbA1c en comparaison avec le traitement par des médicaments pris individuellement (Tableau 7) et a conduit à des réductions plus importantes de la GàJ (comparé aux médicaments pris individuellement) et du poids corporel (comparé à la metformine).

**Tableau 7. Résultats à la semaine 24 (LOCF<sup>a</sup>) d'une étude contrôlée d'une association thérapeutique de dapagliflozine et de metformine chez des patients naïfs**

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

<sup>a</sup> Méthode LOCF: Last Observation Carried Forward. Dernière observation avant la mise en place des mesures d'urgence pour les patients les nécessitant.

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

<sup>c</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale.

\*Valeur p <0,0001.

#### *Association thérapeutique avec l'exénatide à libération prolongée*

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

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

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

QW= une fois par semaine, QD= une fois par jour, SE = erreur standard, CI= intervalle de confiance, N=nombre de patients.

<sup>a</sup> La moyenne ajustée des moindres carrés et la différence entre les différents groupes de traitement de la variation entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 28 ont été modélisées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMMR) incluant comme facteurs fixes le traitement, la région, la catégorie de l'HbA1c à l'inclusion (< 9,0 % ou ≥ 9,0 %), la semaine, et le traitement par semaine et la valeur à l'inclusion en tant que co-variante.

\*p < 0.001, \*\*p < 0.01.

Les valeurs de P-values sont toutes des valeurs de p ajustées pour des mesures multiples.

Les analyses excluent les mesures post traitement et après arrêt prématuré de la prise des produits à l'étude.

### Glycémie à jeun

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

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

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

#### Glycémie postprandiale

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

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

#### Poids corporel

La dapagliflozine en association à la metformine seule ou à la metformine plus la sitagliptine, un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (avec ou sans ajout de médicaments oraux abaissant la glycémie, y compris la metformine) a entraîné une réduction statistiquement significative du poids corporel à 24 semaines (p < 0,0001, tableaux 4, 5 et 6). Ces effets ont été maintenus lors des essais à long terme. A la semaine 48, la différence entre la dapagliflozine en association à la metformine plus la sitagliptine comparée au placebo était de -2,07 kg. A la semaine 102, la différence entre la dapagliflozine et le placebo, associée à la metformine ou associée à l'insuline, était, respectivement, de -2,14 et -2,88 kg.

Dans une étude contrôlée de non-infériorité en association à la metformine *versus* un comparateur actif, la dapagliflozine a entraîné comparativement au glipizide un changement statistiquement significatif du poids corporel de -4,65 kg à 52 semaines (p < 0,0001, tableau 3) qui était maintenue à 104 et 208 semaines (-5,06 kg et -4,38 kg respectivement).

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

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

#### Pression artérielle

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

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

Dans deux études contrôlées *versus* placebo de 12 semaines, un total de 1 062 patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés et hypertendus (malgré la prise d'un traitement antérieur régulier par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) dans une étude et par IEC ou par ARA-II associé à un traitement antihypertenseur additionnel dans l'autre étude) ont été traités par 10 mg de dapagliflozine ou par placebo. Pour les 2 études, à la semaine 12, la dapagliflozine 10 mg associée au traitement



antidiabétique habituel a entraîné une amélioration de l'HbA1c et une diminution de la pression artérielle systolique, corrigée par rapport à la diminution due à la prise d'un placebo, respectivement de 3,1 et 4,3 mmHg en moyenne.

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

Patients présentant un taux d'HbA1c initial ≥ 9 %

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Les traitements standards comprenaient la metformine ou le chlorhydrate de metformine pour 69,4% et 64,0% des patients respectivement dans les groupes recevant la dapagliflozine et placebo

<sup>b</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

<sup>c</sup> Dérivée de la moyenne des moindres carrés ajustée par rapport à la valeur initiale

\* p<0,001

Effets cardiovasculaire et rénal

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

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

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

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

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

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

#### *Événements cardiovasculaires majeurs (major adverse cardiovascular events, MACE)*

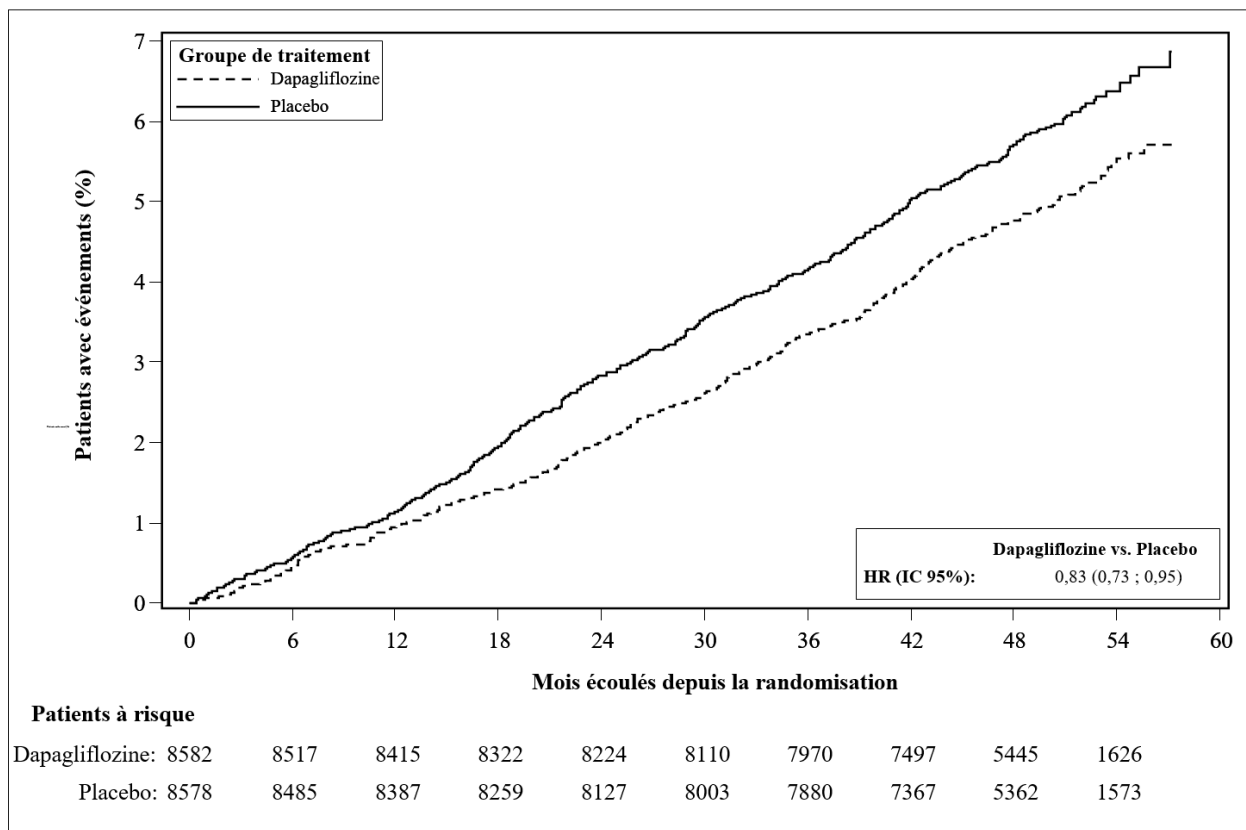
La dapagliflozine 10 mg a démontré sa non-infériorité *versus* placebo pour le critère composite « décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde ou AVC ischémique » (p unilatéral  $< 0,001$ ).

#### *Insuffisance cardiaque ou décès cardiovasculaire*

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

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

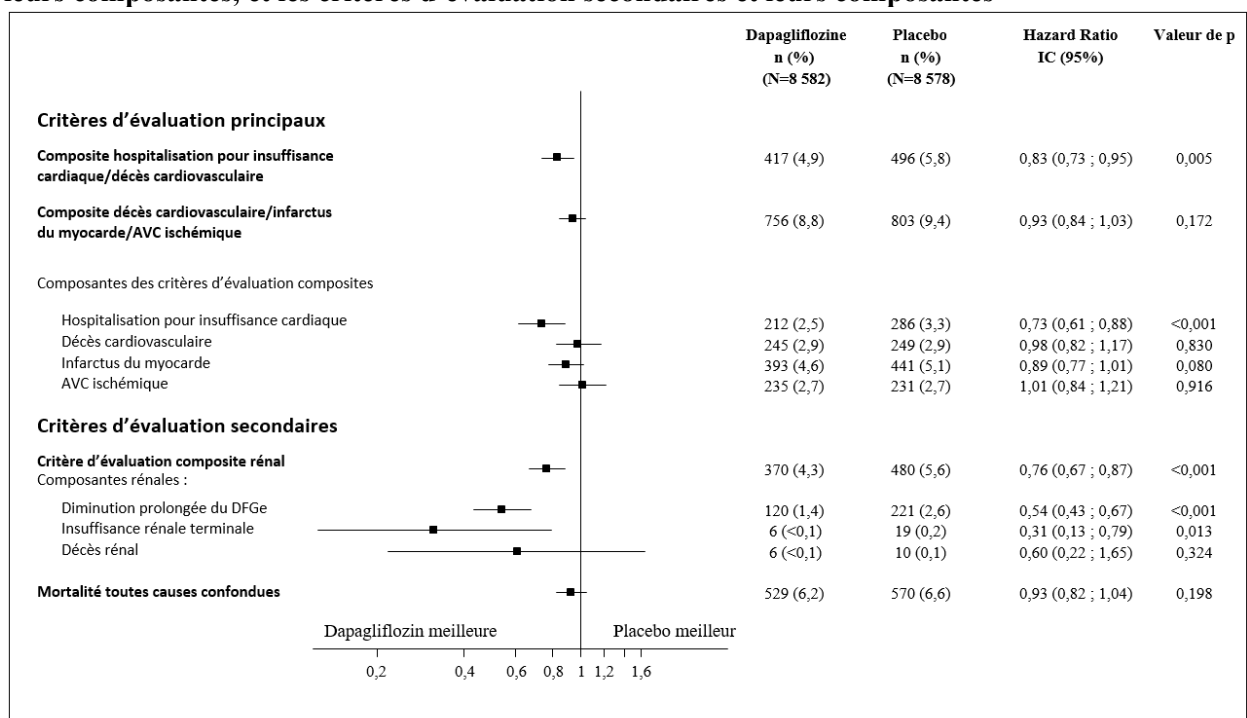
#### **Figure 1 : Délai de survenue du premier événement d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès cardiovasculaire**



« Patients à risque » correspond au nombre de patients à risque au début de la période.  
 HR = Hazard ratio IC = intervalle de confiance.

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

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



Le critère d'évaluation composite rénal est défini comme une diminution prolongée confirmée  $\geq 40\%$  du DFGe jusqu'à un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et/ou une insuffisance rénale terminale (dialyse  $\geq 90$  jours ou transplantation rénale, DFGe prolongée confirmée  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou un décès rénal ou cardiovasculaire.

Les valeurs de p sont bilatérales. Les valeurs de p pour les critères d'évaluation secondaires et les composantes individuelles sont nominales.

Le délai de survenue du premier événement a été analysé dans un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composantes individuelles correspond au nombre effectif de premiers événements pour chaque composante et n'équivaut pas au nombre d'événements du critère d'évaluation composite.

IC = intervalle de confiance.

### Néphropathie

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

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

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

### Metformine

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

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

### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

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

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

#### Interaction alimentaire

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

#### Population pédiatrique

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

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

#### Dapagliflozine

##### Absorption

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

##### Distribution

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

##### Biotransformation

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

##### Élimination

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

##### Linéarité

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

##### Populations spécifiques

### *Insuffisance rénale*

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

### *Insuffisance hépatique*

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

### *Sujets âgés ( $\geq 65$ ans)*

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

### *Sexe*

L'ASC<sub>ee</sub> moyenne de la dapagliflozine chez les femmes est estimée supérieure de 22 % environ à celle des hommes.

### *Origine ethnique*

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

### *Poids corporel*

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

### *Population pédiatrique*

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

## Metformine

### Absorption

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

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

### Distribution

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

#### Biotransformation

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

#### Élimination

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

#### Populations spéciales

##### Insuffisance rénale

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

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Administration conjointe de la dapagliflozine et de la metformine

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

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

#### Dapagliflozine

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

#### Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

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

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

Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine

étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses  $\geq 15$  mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition  $\geq 29$  fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

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

#### Metformine

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

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

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

#### Pelliculage

##### *Xigduo 5 mg/850 mg, comprimés pelliculés*

Alcool polyvinylique (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

##### *Xigduo 5 mg/1 000mg, comprimés pelliculés*

Alcool polyvinylique (E1203)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Talc (E553b)  
Dioxyde de titane (E171)  
Oxyde de fer jaune (E172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**



Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette PVC/PCTFE/Alu.

### Conditionnements

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

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

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

EU/1/13/900/001 Xigduo 5 mg/850 mg 14 comprimés

EU/1/13/900/002 Xigduo 5 mg/850 mg 28 comprimés

EU/1/13/900/003 Xigduo 5 mg/850 mg 56 comprimés

EU/1/13/900/004 Xigduo 5 mg/850 mg 60 comprimés

EU/1/13/900/005 Xigduo 5 mg/850 mg 60 x 1 comprimé (unidose)

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)

### Xigduo 5 mg/1 000 mg, comprimés pelliculés

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

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

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

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

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

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 janvier 2014

Date du dernier renouvellement : 28 Septembre 2018

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI - AVEC LA BLUE BOX**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**  
**ETUI INTERIEUR – COMPOSANT D’UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE – SANS**  
**BLUE BOX**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

EU/1/13/900/006 Xigduo 5 mg/850 mg 196 (2 x 98) comprimés (conditionnement multiple)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI – AVEC BLUE BOX**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

EU/1/13/900/007 Xigduo 5 mg/1000 mg 14 comprimés  
EU/1/13/900/008 Xigduo 5 mg/1000 mg 28 comprimés  
EU/1/13/900/009 Xigduo 5 mg/1000 mg 56 comprimés  
EU/1/13/900/010 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 comprimés  
EU/1/13/900/011 Xigduo 5 mg/1000 mg 60 x 1 comprimé (unidose)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

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

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMEDIAIRE**  
**ETUI INTERIEUR – COMPOSANT D’UN CONDITIONNEMENT MULTIPLE – SANS**  
**BLUE BOX**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

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

**5. MODE ET VOIE(S) D’ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

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

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

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

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

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

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

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

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

xigduo 5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**PLAQUETTES (PERFOREES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**PLAQUETTES (NON PERFOREES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Plaquette de 10 comprimés : {logo jour/nuit}

Plaquette de 14 comprimés: Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.  
{logo jour/nuit}

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

**PLAQUETTES (PERFOREES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

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

**PLAQUETTES THERMOFORMEES (NON PERFOREES)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

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

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

AstraZeneca AB

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Plaquette de 10 comprimés : {logo jour/nuit}

Plaquette de 14 comprimés : Lun. Mar. Mer. Jeu. Ven. Sam. Dim.  
{logo jour/nuit}

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

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

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

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

**Que contient cette notice?:**

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

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

Ce médicament contient deux substances différentes appelées dapagliflozine et metformine. Ce sont tous deux des médicaments de la classe des antidiabétiques oraux. Ces médicaments destinés au traitement du diabète sont à prendre par voie orale.

Xigduo est utilisé chez les adultes (âgés de 18 ans et plus) pour traiter un type de diabète appelé « diabète de type 2 », qui se développe généralement avec l'âge. Si vous avez un diabète de type 2, votre pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou votre organisme n'est pas en mesure d'utiliser correctement l'insuline qu'il produit. Ceci induit un niveau élevé de sucre (glucose) dans votre sang.

- La dapagliflozine agit en éliminant l'excès de sucre de votre organisme par les urines et abaisse le taux de sucre dans votre sang. Il peut également aider à prévenir une maladie cardiaque.
- La metformine agit principalement en inhibant la production de glucose par le foie.

Traitement du diabète :

- Ce médicament se prend en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique.
- Ce médicament est utilisé si différents traitements antidiabétiques ne suffisent pas à contrôler votre diabète.
- Votre médecin peut vous demander de prendre ce médicament seul ou en association avec d'autres antidiabétiques. Il peut s'agir d'un autre médicament à prendre par voie orale et/ou d'un médicament par voie injectable, tel que l'insuline ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 (aide votre organisme à augmenter la production d'insuline lorsque votre niveau de sucre dans le sang est élevé).
- Si vous prenez déjà séparément des comprimés de dapagliflozine et des comprimés de metformine, votre médecin peut vous demander de passer à ce médicament. Afin d'éviter tout surdosage, ne continuez pas à prendre des comprimés de dapagliflozine et de metformine si vous prenez Xigduo.



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

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

### Ne prenez jamais Xigduo

- si vous êtes allergique à la dapagliflozine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez déjà fait un coma diabétique.
- si vous avez un diabète non contrôlé avec, par exemple, une hyperglycémie sévère (taux élevé de glucose dans le sang), des nausées, des vomissements, une diarrhée, une perte de poids rapide, une acidose lactique (voir « Risque d'acidose lactique » ci-dessous) ou une acidocétose. En cas d'acidocétose, les substances appelées « corps cétoniques » s'accumulent dans le sang ce qui peut conduire à un pré-coma diabétique. Les symptômes comprennent des douleurs à l'estomac, une respiration rapide et profonde, une somnolence ou si votre haleine présente une odeur fruitée inhabituelle.
- si vous souffrez d'une détérioration sévère de la fonction rénale.
- si vous souffrez d'une infection sévère.
- si votre organisme a perdu beaucoup d'eau (déshydratation), par exemple suite à des diarrhées prolongées ou sévères, ou si vous avez vomi plusieurs fois d'affilée.
- si vous avez des antécédents récents de crise cardiaque ou si vous présentez une insuffisance cardiaque ou des problèmes de circulation sanguine graves ou des difficultés à respirer.
- si vous souffrez de troubles hépatiques.
- si vous buvez de grandes quantités d'alcool (que ce soit tous les jours ou uniquement occasionnellement) (voir la rubrique « Xigduo avec de l'alcool »).

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

### Avertissements et précautions

#### **Risque d'acidose lactique**

Xigduo peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave, appelé « acidose lactique », en particulier si vos reins ne fonctionnent pas correctement. Le risque de développer une acidose lactique augmente également en cas de diabète mal contrôlé, d'infections graves, de jeûne prolongé ou de consommation d'alcool, de déshydratation (voir informations complémentaires ci-dessous), de problèmes au foie et toutes autres affections médicales pour lesquelles une partie du corps reçoit un apport réduit en oxygène (les maladies cardiaques aiguës sévères, par exemple).

Si l'une de ces situations s'applique à vous, adressez-vous à votre médecin pour recevoir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Xigduo pendant une courte période si vous souffrez d'une affection susceptible d'être associée à une déshydratation** (perte importante de liquides corporels) tels des vomissements sévères, de la diarrhée, de la fièvre, une exposition à la chaleur ou si vous buvez moins de liquides que d'habitude. Adressez-vous à votre médecin pour obtenir des instructions supplémentaires.

**Arrêtez de prendre Xigduo et contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche si vous présentez les symptômes d'une acidose lactique**, car cette affection peut entraîner un coma.

Les symptômes de l'acidose lactique comprennent :

- vomissements
- maux d'estomac (douleurs abdominales)
- crampes musculaires
- sensation générale de malaise associée à une grande fatigue
- difficultés à respirer
- diminution de la température corporelle et du rythme cardiaque

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital.

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

- si vous avez un « diabète de type 1 ». Ce type de diabète se déclare généralement quand vous êtes jeune et votre organisme ne produit pas d'insuline. Xigduo ne doit pas être utilisé pour traiter cette maladie.
- si vous présentez une perte de poids rapide, des nausées ou des vomissements, une douleur au niveau de l'estomac, une soif intense, une respiration rapide et profonde, une confusion, une somnolence ou une fatigue inhabituelle, une haleine sucrée, un goût sucré ou métallique dans la bouche ou une modification de l'odeur de vos urines ou de votre transpiration, contactez immédiatement un médecin ou l'hôpital le plus proche. Ces symptômes peuvent être un signe « d'acidocétose diabétique », un problème rare mais grave mettant parfois en jeu le pronostic vital, que vous pouvez présenter avec le diabète si le taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang a augmenté dans les examens. Le risque de développer une acidocétose diabétique peut être augmenté lors de jeûnes prolongés, une consommation excessive d'alcool, une déshydratation, des réductions soudaines des doses d'insuline ou un besoin plus élevé en insuline en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou d'une maladie grave.
- si vous souffrez de troubles rénaux. Votre médecin vérifiera votre fonction rénale.
- si vous présentez des taux très élevés de glucose dans le sang susceptibles de provoquer votre déshydratation (perte trop importante de fluides corporels). Les signes possibles de déshydratation sont énumérés dans la rubrique 4. Avant de commencer à prendre ce médicament, informez votre médecin si vous présentez l'un de ces signes.
- si vous prenez des médicaments destinés à abaisser la pression artérielle (antihypertenseurs) et que vous avez des antécédents de pression artérielle basse (hypotension). Des informations plus détaillées sont données ci-dessous dans « Autres médicaments et Xigduo ».
- si vous souffrez régulièrement d'infections urinaires. Ce médicament peut provoquer des infections urinaires et votre médecin peut souhaiter vous surveiller plus attentivement. Votre médecin peut envisager de changer temporairement votre traitement si vous développez une infection grave.

Si vous devez subir une opération chirurgicale importante, arrêtez de prendre Xigduo au moment de l'opération et pendant un certain temps après l'intervention. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre votre traitement par Xigduo.

Il est important de prendre soin régulièrement de vos pieds et de suivre tout autre conseil concernant les soins des pieds donné par votre professionnel de la santé.

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

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous développez des symptômes tels qu'une douleur, une sensibilité, une rougeur ou une tuméfaction au niveau de vos parties génitales ou de la zone qui s'étend de vos parties génitales à votre anus, accompagnés de fièvre ou d'une sensation générale de malaise. Ces symptômes peuvent indiquer la survenue d'une infection rare mais grave ou mettant même en jeu le pronostic vital des patients, appelée « fasciite nécrosante du périnée » ou « gangrène de Fournier », qui détruit le tissu sous-cutané. La gangrène de Fournier doit faire l'objet d'un traitement immédiat.

### **Fonction rénale**

Pendant votre traitement par Xigduo, votre médecin contrôlera votre fonction rénale au moins une fois par an ou plus fréquemment si vous êtes âgé(e) et/ou si votre fonction rénale s'est détériorée.

### **Glucose urinaire**

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

### **Enfants et adolescents**

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

### **Autres médicaments et Xigduo**

Si vous devez recevoir une injection d'un produit de contraste contenant de l'iode, par exemple, pour une radiographie ou un scanner, vous devez arrêter de prendre Xigduo avant ou au moment de l'injection. Votre médecin décidera du moment où vous devrez arrêter et reprendre la prise de votre traitement par Xigduo.

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Vous devrez peut-être passer plus fréquemment des tests de la glycémie ou de la fonction rénale ou votre médecin devra peut-être ajuster la posologie de Xigduo. Il est particulièrement important de signaler les médicaments suivants :

- si vous prenez des médicaments qui augmentent la production d'urine (diurétiques).
- si vous prenez d'autres traitements qui font baisser la quantité de sucre dans votre sang comme l'insuline ou un médicament de type « sulfamide hypoglycémiant ». Votre médecin peut envisager de réduire la dose de ces autres médicaments afin d'éviter que vos taux de sucre dans le sang soient trop bas (hypoglycémie).
- si vous prenez de la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes gastriques.
- si vous utilisez des bronchodilatateurs (bêta-2 agonistes) qui sont utilisés pour traiter l'asthme.
- si vous utilisez des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation dans les maladies telles que l'asthme et l'arthrite) qui sont administrés par voie orale, par voie injectable, ou par voie inhalée.
- si vous utilisez des médicaments utilisés pour traiter la douleur et l'inflammation (AINS ou inhibiteurs de la COX-2, tels que l'ibuprofène et le célécoxib).
- si vous utilisez certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

### **Xigduo avec de l'alcool**

Éviter une consommation excessive d'alcool pendant la prise de Xigduo, car cela peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir la rubrique « Avertissements et précautions »).

### **Grossesse et allaitement**

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

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

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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

### **Contenu en sodium**

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

### 3. Comment prendre Xigduo ?

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

#### Dose recommandée

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

#### Mode d'administration

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

Votre médecin peut vous prescrire ce médicament en complément d'autre(s) traitement(s) afin de faire baisser la quantité de sucre dans votre sang. Il peut s'agir d'un(de) médicament(s) par voie orale ou par voie injectable tel que l'insuline ou un agoniste des récepteurs du GLP-1. N'oubliez pas de prendre cet(ces) autre(s) traitement(s) prescrit par votre médecin. Vous aurez ainsi de meilleures chances de voir votre état de santé s'améliorer.

#### Régime alimentaire et exercice

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

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

Si vous avez pris plus de comprimés de Xigduo que vous n'auriez dû, il se peut que vous souffriez d'acidose lactique. Les symptômes de l'acidose lactique incluent le fait de se sentir ou d'être très malade, des vomissements, des maux d'estomac, des crampes musculaires, une fatigue importante ou une respiration difficile. Si cela vous arrive, vous pouvez avoir besoin d'un traitement hospitalier immédiat, car l'acidose lactique peut aboutir à un coma. Arrêtez immédiatement de prendre ce médicament et contactez un médecin ou l'hôpital le plus proche (voir la rubrique 2). Prenez la boîte de médicament avec vous.

#### Si vous oubliez de prendre Xigduo

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rappelez. Si vous ne vous en rappelez pas avant l'heure de votre prise suivante, sautez la dose oubliée et reprenez votre calendrier habituel. Ne prenez pas de dose double de ce médicament pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

#### Si vous arrêtez de prendre Xigduo

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

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

### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

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

- **Acidose lactique**, effet indésirable très rare (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)  
Xigduo peut provoquer un effet indésirable très rare, mais très grave appelé acidose lactique (voir rubrique « Avertissements et précautions »). Si cela arrive, **arrêtez de prendre Xigduo et contactez immédiatement un médecin ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche**, car l'acidose lactique peut entraîner un coma.

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

- **Acidocétose diabétique**, vue rarement (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000)  
Les signes d'acidocétose diabétique sont (voir également la rubrique 2 Avertissements et précautions):
  - augmentation du taux de « corps cétoniques » dans vos urines ou votre sang
  - perte rapide de poids
  - sensation de nausée ou vomissement
  - douleur au niveau de l'estomac
  - soif intense
  - respiration rapide et profonde
  - confusion
  - somnolence ou fatigue inhabituelle
  - une odeur sucrée de votre haleine, un goût sucré ou un goût métallique dans votre bouche ou une odeur anormale de votre urine ou de votre transpiration.

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

- **Fasciite nécrosante du périnée** ou gangrène de Fournier, une grave infection des tissus mous des parties génitales ou de la zone qui s'étend des parties génitales à l'anus, observée très rarement.

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

- **Infection urinaire**, effet indésirable fréquent (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).  
Les signes d'infection urinaire sévère sont les suivants :
  - fièvre et/ou frissons
  - sensation de brûlure pendant la miction (évacuation des urines)
  - douleur dans le dos ou sur le côté.

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

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

- **Taux de sucre dans le sang bas (hypoglycémie)** effet indésirable très fréquent (peut affecter plus d'1 personne sur 10)
    - en cas de prise de ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou d'autres médicaments qui abaissent le taux de sucre de votre sang tel que l'insuline
- Les signes d'hypoglycémie sont les suivants :
- tremblements, sudation, anxiété importante, rythme cardiaque rapide
  - sensation de faim, maux de tête, changement de la vision
  - changement d'humeur ou sensation de confusion.

Votre médecin vous indiquera comment traiter votre hypoglycémie et la marche à suivre si vous présentez l'un quelconque des signes indiqués ci-dessus. Si vous présentez les symptômes d'une hypoglycémie (taux de sucre bas dans le sang), prenez des comprimés de glucose, une collation riche en sucre ou buvez un jus de fruit. Mesurez votre glycémie si possible et reposez-vous.

#### **Les autres effets indésirables incluent :**

##### **Très fréquents**

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

##### **Fréquents**

- infection génitale (candidose) du pénis ou du vagin (les signes peuvent inclure irritation, démangeaisons, sécrétion ou odeur inhabituelles)
- douleurs dorsales
- inconfort pendant la miction (urine), évacuation d'urine plus importante que d'habitude ou besoin d'uriner plus fréquent
- changement du taux de cholestérol ou de graisses dans le sang (décelé dans une prise de sang)
- augmentation du nombre de globules rouges dans le sang (décelé dans une prise de sang)
- diminution de la clairance rénale de la créatinine (visible aux analyses) au début du traitement
- modification du goût
- sensations vertigineuses
- éruption cutanée (rash).

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

- pertes hydriques excessives (les signes de déshydratation peuvent inclure bouche très sèche ou collante, difficulté ou impossibilité d'uriner ou rythme cardiaque rapide)
- soif
- constipation
- réveils nocturnes pour uriner
- sécheresse de la bouche
- perte de poids
- augmentation de la créatinine (visible au laboratoire par analyse du sang) au début du traitement
- augmentation de l'urée (détectée par analyse du sang)

##### **Très rares**

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

## **5. Comment conserver Xigduo**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette ou l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient Xigduo

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

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

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

- Les autres composants sont :
  - noyau du comprimé : hydroxypropylcellulose (E463), cellulose microcristalline (E460(i)), stéarate de magnésium (E470b), glycolate d'amidon sodique (type A).
  - pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (uniquement pour Xigduo 5 mg/850 mg).

### Comment se présente Xigduo et contenu de l'emballage extérieur

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

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

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

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

### Fabricant

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Suède

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

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 2 106871500

### **España**

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

### **France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

### **Hrvatska**

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

### **Ireland**

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

### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

### **Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

### **Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

### **Latvija**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

### **Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

### **Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

### **Slovenská republika**

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

### **Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

### **Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

### **United Kingdom (Northern Ireland)**



SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

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