ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: DGSON-5/10	**Market:** Francophone	**Mfg. Location:** Unit-3

520 mm

DGSON-5/DGSON-10

DGSON-5/DGSON-10

Utilisation de cette notice réservée aux professionnels de santé homologués, hôpitaux, laboratoires ou utlisateurs du produit

Notice : Information de l'utilisateur
DGSON-5/DGSON-10

DGSON-5
Dapagliflozine 5mg comprimé pelliculé
Chaque comprimé pelliculé contient :
Dapagliflozine Propanediol de Monohydraté
Equivalent à dapagliflozine 5 mg
Excipients q.s.
Couleur : Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer jaune (E172).

DGSON-10
Dapagliflozine 10mg comprimé pelliculé
Chaque comprimé pelliculé contient :
Dapagliflozine Propanediol de Monohydraté
Equivalent à dapagliflozine 10 mg
Excipients q.s.
Couleur : Dioxyde de titane (E171), Oxyde de fer jaune (E172).

Liste des excipients
Lactose Anhydre, Cellulose Microcristalline, Hydroxypropylcellulose Faiblement Substituée, Silice Colloïdale Anhydre, Stéarate de Zinc, Opadry II Jaune (85F520464)
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 75,849 mg de lactose anhydre.
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 151,698 mg de lactose anhydre.

Forme pharmaceutique
DGSON-5 :
Comprimé pelliculé jaune, biconvexes, ronds, gravé « I5 » sur une face et lisses sur l'autre face.
DGSON-10
Comprimé pelliculé jaune, biconvexes, en forme de losange, gravé « I10 » sur une face et lisses sur l'autre face.
Nom chimique: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-éthoxybenzyl)-4-chlorophényl)-6-hydroxyméthyl-tétrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol propanediol monohydraté .; Formule moléculaire : $C_{24}H_{35}ClO_9$; Poids moléculaire : 502,98 g/mol.

Pharmacodynamique
Classe pharmacothérapeutique :
Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le traitement du diabète, inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), code ATC : A10BK01.
Mécanisme d'action
La dapagliflozine est un inhibiteur très puissant (Ki : 0,55 nM), sélectif et réversible du SGLT2.
L'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans le tubule rénal proximal avec une réduction concomitante de la réabsorption du sodium favorisant l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente donc l'apport de sodium au niveau du tubule distal, ce qui augmente le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire et réduire la pression intra-glomérulaire. Ceci, combiné à une diurèse osmotique, entraîne une réduction de la surcharge volumique, une diminution de la pression artérielle et une réduction de la précharge et de la postcharge, et devrait conduire à des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique et préserver la fonction rénale. Les bénéfices cardiaques et rénaux de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant et ne sont pas limités aux patients diabétiques comme l'ont démontré les études DAPA-HF, DELIVER et DAPA-CKD. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel.
La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose et en favorisant ainsi son excrétion urinaire. Cette excrétion du glucose (effet glycosurique) est observée après la première dose, reste effective durant l'intervalle posologique de 24 heures et se poursuit pendant la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par le rein via ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. De ce fait, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale du glucose en réponse à l'hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration du modèle d'homéostasie pour l'évaluation de la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques avec la dapagliflozine.
Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs du glucose importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et est > 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal chargé de l'absorption du glucose.
Effets pharmacodynamiques
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 patients atteints de diabète de type 2. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été constatés chez des patients 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 patients présentant un diabète de type 2. L'augmentation du volume urinaire chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par 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 évolution de la concentration de sodium sérique.
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, la diminution de la concentration sérique d'acide urique était comprise entre -48,3 et -18,3 micromoles/L (de -0,87 à -0,33 mg/dL).

Pharmacocinétique
Absorption
La dapagliflozine est rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (Cmax) sont généralement atteintes dans les 2 heures suivant la prise à jeun. Les moyennes géométriques des valeurs Cmax et ASCτ à l'état d'équilibre avec une dose quotidienne de 10 mg de dapagliflozine ont été respectivement de 158 ng/mL et 628 ng/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg atteint 78 %. L'administration avec un repas à forte teneur en graisses a réduit la valeur Cmax de la dapagliflozine jusqu'à 50 % et prolonge la valeur Tmax d'environ 1 heure, sans toutefois modifier l'ASC par rapport à une prise à jeun. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement significatifs. Dapagliflozine peut donc être administré indifféremment au cours ou en dehors des repas.
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 37 contribuent pas aux effets hypoglycémiants. La formation du 3-O-glucuronide de dapagliflozine est médiée par l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins. Le métabolisme médié par le CYP était considéré comme une voie de clairance mineure chez l'homme.
Élimination
La demi-vie plasmatique terminale moyenne (t1/2) 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 est 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 [14C]-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 patients 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 patients 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. L'effet de la réduction de la fonction rénale sur l'exposition systémique a été évalué dans une modèle de pharmacocinétique de population. En accord avec les résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle a été plus élevée chez les patients atteints de maladie rénale chronique que chez les patients ayant une fonction rénale normale et elle n'a pas été significativement différente chez les patients atteints de maladie rénale chronique avec un diabète de type 2 et sans diabète.
Insuffisance hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, (classe Child-Pugh A et B), les valeurs Cmax 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 Cmax et ASC moyennes de la dapagliflozine étaient supérieures de 40 % et 67 %, respectivement, à celles des témoins sains.
Sujets âgés (≥ 65 ans)
Aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul n'a été mise en évidence chez les patients jusqu'à 70 ans. Toutefois, une exposition accrue due à la détérioration de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Il n'existe pas de données suffisantes pour conclure sur l'exposition des patients de plus de 70 ans.
Population pédiatrique
La pharmacocinétique et l'effet pharmacodynamique (glycosurie) chez les enfants âgés de 10-17 ans atteints de diabète de type 2 étaient similaires à ceux observés dans la population adulte atteinte de diabète de type 2.
Sexe
L'ASCee 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.

Indications
Diabète de type 2
Dapagliflozine est indiqué chez les adultes et chez les enfants de 10 ans et plus pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique :
- en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance.
- en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2.

Insuffisance cardiaque
Dapagliflozine est indiqué chez les adultes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique.
Maladie rénale chronique
Dapagliflozine est indiqué chez les adultes pour le traitement de la maladie rénale chronique.

Posologie et mode d'administration
Posologie
Diabète de type 2
La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.
Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.
Insuffisance cardiaque
La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.
Maladie rénale chronique
La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour.
Populations particulières
Insuffisance rénale
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale.
En raison de l'expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min.
Chez les patients diabétiques de type 2, l'efficacité glycémique de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Par conséquent, si le DFG diminue au-dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients diabétiques de type 2 si un contrôle glycémique complémentaire est nécessaire.
Insuffisance hépatique
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg .
Sujets âgés (≥ 65 ans)
Aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge
Population pédiatrique
Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour le traitement du diabète de type 2 chez les enfants âgés de 10 ans et plus.
Aucune donné n'est disponible chez les enfants en-dessous de 10 ans.
La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou le traitement de la maladie rénale chronique chez les enfants âgés < 18 ans n'ont pas encore été établies.
Aucune donnée n'est disponible.
Mode d'administration
Dapagliflozine peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients susmentionnés.

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi
Généralités
La dapagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de diabète de type 1.
Insuffisance rénale
En raison d'une expérience limitée, il n'est pas recommandé d'initier un traitement par la dapagliflozine chez les patients ayant un DFG < 25 mL/min. L'efficacité glycémique de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et est réduite chez les patients ayant un DFG < 45 mL/min et est vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Dans une étude chez des patients avec un diabète de type 2 et présentant une insuffisance rénale modérée (DFG < 60 mL/min), une plus forte proportion de patients traités par dapagliflozine a présenté des effets indésirables à type d'élévation de la créatinine, du phosphore, de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'hypotension comparé au placebo.
Insuffisance hépatique
L'expérience des études cliniques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. 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. 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 les électrolytes) est recommandée. Une interruption temporaire du traitement par dapagliflozine est recommandée chez les patients qui développent une déplétion volémique jusqu'à correction de la déplétion.
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 cotransporteur 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).
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 ACD 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 (p. ex. les patients avec un diabète de type 2 avec peu de peptides C ou un diabète auto-immun latent de l'adulte (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 de SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.
La reprise d'un traitement par inhibiteurs du SGLT2 chez les patients présentant une ACD sous traitement par inhibiteurs du SGLT2 n'est pas recommandée sauf si un autre facteur déclenchant est identifié et corrigé.
Dans les études portant sur la dapagliflozine dans le diabète de type 1, les cas d'ACD étaient fréquents. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète de type 1.
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. 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 dapagliflozine 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 de la dapagliflozine 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.
Insuffisance cardiaque
L'expérience de la dapagliflozine chez les patients de classe fonctionnelle NYHA IV est limitée.
Cardiomyopathie infiltrative
Les patients atteints de cardiomyopathie infiltrative n'ont pas été étudiés.
Maladie rénale chronique
Il n'y a pas d'expérience avec la dapagliflozine pour le traitement de la maladie rénale chronique chez les patients non diabétiques ne présentant pas d'albuminurie. Les patients avec une albuminurie pourront présenter un bénéfice supérieur lors du traitement par la dapagliflozine.
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 dans le diabète de type 2avec des inhibiteurs de SGLT2. On ignore s'il s'agit d'un effet de classe. Il est important de sensibiliser les patients diabétiques sur l'importance des soins préventifs de routine pour les pieds.
Bilan urinaire
En raison de son mécanisme d'action, les patients prenant dapagliflozine astauront un test de glucose urinaire positif.
Lactose
Les comprimés contiennent du lactose. Les patients atteints de troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Interactions pharmacodynamiques
Diurétiques
La dapagliflozine peut majorer l'effet diurétique des thiazides et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension.
Insuline et sécrétagogues d'insuline
L'insuline et les sécrétagogues d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, entraînent une hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2.
Interactions pharmacocinétiques
Le métabolisme de la dapagliflozine se fait essentiellement via une réaction de glucuronoconjugaison médiée par l'UDP glucuronosyltransférase 1A9 (UGT1A9). Lors d'études in vitro, la dapagliflozine n'a ni inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni induit les CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. Ainsi, la dapagliflozine 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 metformine, la pioglitazone, la sitagliptine, le glimépiride, le voglibose, l'hydrochlorothiazide, le bumétanide, le valsartan ou la simvastatine.
Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec la rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et substances métabolisantes), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet cliniquement pertinent avec d'autres inducteurs (par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital) n'est attendu.
Suite à la coadministration de la dapagliflozine avec l'acide méfénamique (un inhibiteur de UGT1A9), une augmentation de 55 % de l'exposition systémique de la dapagliflozine a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire du glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
Effet de la dapagliflozine sur les autres médicaments
La dapagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et entraîner une diminution des concentrations sanguines de lithium. La concentration sérique de lithium doit être plus fréquemment contrôlée après l'instauration de la dapagliflozine et en cas de modification posologique. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.
Lors d'études d'interactions, principalement à dose unique, menées chez des sujets sains, la dapagliflozine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine, 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 ß des inhibiteurs du SGLT2. L'utilisation de méthodes alternatives pour l'évaluation du contrôle glycémique est conseillée.
Population pédiatrique
Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

Grossesse et allaitement
Grossesse
Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de la dapagliflozine chez la femme enceinte. Des études chez le rat 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 la dapagliflozine n'est pas recommandée au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse.
Le traitement par la dapagliflozine doit être interrompu dès la découverte de la grossesse.
Allaitement
On ne sait pas si 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). Un risque pour le nouveau-né/nourrisson ne peut être exclu. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée durant l'allaitement.
Fertilité
L'effet 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.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Dapagliflozine n'a pas d'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 lorsque la dapagliflozine est administrée en association avec des sulfamides hypoglycémiants ou de l'insuline.

Effets indésirables
Résumé du profil de sécurité
Diabète de type 2
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales.
Insuffisance cardiaque
Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine.
Maladie rénale chronique
Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints de maladie rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine.
Description de certains effets indésirables
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 patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le 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.
Hypoglycémie
La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans les études cliniques dans le diabète. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, 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.
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 patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente.
Augmentation de la créatinine
Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire).
Population pédiatrique
Le profil de sécurité de la dapagliflozine observé dans une étude clinique chez des enfants âgés de 10 ans et plus atteints d'un diabète de type 2 était cohérent avec celui observé dans les études chez les adultes.

Surdosage
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 adapté doit être administré en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

Présentation
3 plaquettes alu/alu dans une boîte en carton. Chaque plaquette en alu/alu contient 10 comprimés pour faire une boite de 30 comprimes.

Précautions particulières de conservation
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Conditions de prescription et de délivrance
Liste-I Uniquement sur ordonnance.

Laboratoire Titulaire d'AMM et Fabricant /
Marketing Authorization holder and Manufacturer :
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Unit-III, C-7,8,9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta.- Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

Date de dernière révision du texte : septembre 2024

400 mm
French

Size: 520 x 400 mm
Colour: P P Black C
Pharmacode: 859

Do not print Outline

Font Type: Arial
Font Size: 6.5 pt
Brand Font Size: 7.5 pt

DATE: 01/10/2024 VERSION:01
DATE: 20/09/2024 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code	02 222 1879 00	**Open Size**	520 x 400 mm	**Close Size**	31 x 60 mm	**Floding Condition**	Folded
Type of Paper	Bible	**GSM of Paper**	40 gsm	**Colour of Paper**	White	**Colour of Matter**	P P Black C
Pharmacode	859	**Any other special process**	N.A.	**Old Artwork Code**	N.A.	**Old Pharmacode**	N.A.
Reference Change Control no.	N.A.	**of Plant**	N.A.				

Review & Approved By Contract Giver/Customer/Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		

F:\Artworks\General Export\WEST - AFRICA (FRANCOPHONE)\DGSON\DGSON-5\02 222 1879 00_DGSON-5_PIL_West-Africa(Francophone)_01-10-2024.cdr

ART WORK APPROVAL FORM

Product Name: DGSON-5/10	Market: Francophone	Mfg. Location: Unit-3

Use of this notice reserved for approved health professionals, hospitals, laboratories or users of the product
Notice: User information
DGSON-5/DGSON-10

DGSON-5
Dapagliflozin 5mg Film-Coated Tablets
Each film coated tablet contains:
Dapagliflozin Propanediol Monohydrate
Equivalent to Dapagliflozin 5 mg
Excipients q.s.
Colour: Titanium dioxide (E171), Iron Oxide Yellow (E172)

DGSON-10
Dapagliflozin 10mg Film-Coated Tablets
Each film coated tablet contains:
Dapagliflozin Propanediol Monohydrate
Equivalent to Dapagliflozin 10 mg
Excipients q.s.
Colour: Titanium dioxide (E171), Iron Oxide Yellow (E172)

List of excipients
Anhydrous Lactose, Microcrystalline Cellulose, Hydroxypropyl Cellulose Low-substituted, Colloidal Anhydrous Silica, Zinc Stearate, Opadry II Yellow (85F520464), Purified Water
Excipient with known effect: Each tablet contains 75.849 mg of lactose anhydrous
Excipient with known effect: Each tablet contains 151.698 mg of lactose anhydrous

Product description
DGSON-5:
Yellow, biconvex, round shaped, film-coated tablets with "I5" engraved on one side and plain on other side.
DGSON-10:
Yellow, biconvex, diamond-shaped, film-coated tablets with "I10" engraved on one side and plain on other side.
Chemical name: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-Ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyl-tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol propanediol monohydrate.; Molecular formula: $C_{24}H_{35}ClO_9$; Molecular weight: 502.98 gm/mol.

Pharmacodynamics
Pharmacotherapeutic Class:
Drugs used in diabetes, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, **ATC code:** A10BK01
Mechanism of action
Dapagliflozin is a highly potent (Ki: 0.55 nM), selective and reversible inhibitor of SGLT2. Inhibition of SGLT2 by dapagliflozin reduces reabsorption of glucose from the glomerular filtrate in the proximal renal tubule with a concomitant reduction in sodium reabsorption leading to urinary excretion of glucose and osmotic diuresis. Dapagliflozin therefore increases the delivery of sodium to the distal tubule which increases tubule glomerular feedback and reduces intra glomerular pressure. This combined with osmotic diuresis leads to a reduction in volume overload, reduced blood pressure, and lower preload and afterload, which may have beneficial effects on cardiac remodelling and diastolic function, and preserve renal function. The cardiac and renal benefits of dapagliflozin go beyond the blood glucose-lowering effect and are not limited to patients with diabetes as demonstrated in the DAPA-HF, DELIVER and DAPA-CKD studies. Other effects include an increase in haematocrit and reduction in body weight.
Dapagliflozin improves both fasting and post-prandial plasma glucose levels by reducing renal glucose reabsorption leading to urinary glucose excretion. This glucose excretion (glucuretic effect) is observed after the first dose, is continuous over the 24-hour dosing interval and is sustained for the duration of treatment. The amount of glucose removed by the kidney through this mechanism is dependent upon the blood glucose concentration and GFR. Thus, in subjects with normal blood glucose and/or low GFR, dapagliflozin has a low propensity to cause hypoglycaemia, as the amount of filtrated glucose is small and can be reabsorbed by SGLT1 and unblocked SGLT2 transporters. Dapagliflozin does not impair normal endogenous glucose production in response to hypoglycaemia. Dapagliflozin acts independently of insulin secretion and insulin action. Improvement in homeostasis model assessment for beta cell function (HOMA beta-cell) has been observed in clinical studies with dapagliflozin.
The SGLT2 is selectively expressed in the kidney. Dapagliflozin does not inhibit other glucose transporters important for glucose transport into peripheral tissues and is > 1,400 times more selective for SGLT2 versus SGLT1, the major transporter in the gut responsible for glucose absorption.
Pharmacodynamic effects
Increases in the amount of glucose excreted in the urine were observed in healthy subjects and in subjects with type 2diabetes mellitus following the administration of dapagliflozin. Approximately 70 g of glucose was excreted in the urine per day (corresponding to 280 kcal/day) at a dapagliflozin dose of 10 mg/day in subjects with type 2 diabetes mellitus for 12 weeks. Evidence of sustained glucose excretion was seen in subjects with type 2 diabetes mellitus given dapagliflozin 10 mg/day for up to 2 years.
This urinary glucose excretion with dapagliflozin also results in osmotic diuresis and increases in urinary volume in subjects with type 2 diabetes mellitus. Urinary volume increases in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin 10 mg were sustained at 12 weeks and amounted to approximately 375 mL/day. The increase in urinary volume was associated with a small and transient increase in urinary sodium excretion that was not associated with changes in serum sodium concentrations.
Urinary uric acid excretion was also increased transiently (for 3-7 days) and accompanied by a sustained reduction in serum uric acid concentration. At 24 weeks, reductions in serum uric acid concentrations ranged from -48.3 to -18.3micromoles/L (-0.87 to -0.33 mg/dL).

Pharmacokinetics
Absorption
Dapagliflozin was rapidly and well absorbed after oral administration. Maximum dapagliflozin plasma concentrations (Cmax) were usually attained within 2 hours after administration in the fasted state. Geometric mean steady-state dapagliflozin Cmax and AUC values following once daily 10 mg doses of dapagliflozin were 158 ng/mL and 628 ng/mL, respectively. The absolute oral bioavailability of dapagliflozin following the administration of a 10 mg dose is 78%.Administration with a high-fat meal decreased dapagliflozin Cmax by up to 50% and prolonged Tmax by approximately 1hour, but did not alter AUC as compared with the fasted state. These changes are not considered to be clinically meaningful. Hence, Dapagliflozin Tablets can be administered with or without food.
Distribution
Dapagliflozin is approximately 91% protein bound. Protein binding was not altered in various disease states (e.g. renalor hepatic impairment). The mean steady-state volume of distribution of dapagliflozin was 118 liters.
Biotransformation
Dapagliflozin is extensively metabolised, primarily to yield dapagliflozin 3-O-glucuronide, which is an inactive metabolite. Dapagliflozin 3-O-glucuronide or other metabolites do not contribute to the glucose-lowering effects. The formation of dapagliflozin 3-O-glucuronide is mediated by UGT1A9, an enzyme present in the liver and kidney, and CYP-mediated metabolism was a minor clearance pathway in humans.
Elimination
The mean plasma terminal half-life (t1/2) for dapagliflozin was 12.9 hours following a single oral dose of dapagliflozin 10mg to healthy subjects. The mean total systemic clearance of dapagliflozin administered intravenously was 207 mL/min. Dapagliflozin and related metabolites are primarily eliminated via urinary excretion with less than 2% as unchanged dapagliflozin. After administration of a 50 mg [
14C]-dapagliflozin dose, 96% was recovered, 75% in urine and 21% infaeces. In faeces, approximately 15% of the dose was excreted as parent drug.
Linearity
Dapagliflozin exposure increased proportional to the increment in dapagliflozin dose over the range of 0.1 to 500 mg and its pharmacokinetics did not change with time upon repeated daily dosing for up to 24 weeks.
Special populations
Renal impairment
At steady-state (20 mg once-daily dapagliflozin for 7 days), subjects with type 2 diabetes mellitus and mild, moderate or severe renal impairment (as determined by iohexol plasma clearance) had mean systemic exposures of dapagliflozin of32%, 60% and 87% higher, respectively, than those of subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function. The steady-state 24-hour urinary glucose excretion was highly dependent on renal function and 85, 52, 18 and 11 g of glucose/day was excreted by subjects with type 2 diabetes mellitus and normal renal function or mild, moderate or severe renal impairment, respectively. The impact of haemodialysis on dapagliflozin exposure is not known. The effect of reduced renal function on systemic exposure was evaluated in a population pharmacokinetic model. Consistent with previous results, model predicted AUC was higher in patients with chronic kidney disease compared with patients with normal renal function, and was not meaningfully different in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes.
Hepatic impairment
In subjects with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B), mean Cmax and AUC of dapagliflozin were up to 12% and 36% higher, respectively, compared to healthy matched control subjects. These differences were not considered to be clinically meaningful. In subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) mean Cmax and AUC of dapagliflozin were 40% and 67% higher than matched healthy controls, respectively.
Elderly (≥ 65 years)
There is no clinically meaningful increase in exposure based on age alone in subjects up to 70 years old. However, an increased exposure due to age-related decrease in renal function can be expected. There are insufficient data to draw conclusions regarding exposure in patients > 70 years old.
Paediatric population
Pharmacokinetics and pharmacodynamics (glucosuria) in children with type 2 diabetes mellitus aged 10-17 years were similar to those observed in adults with type 2 diabetes mellitus.
Gender
The mean dapagliflozin AUCss in females was estimated to be about 22% higher than in males.
Race
There were no clinically relevant differences in systemic exposures between White, Black or Asian races.
Body weight
Dapagliflozin exposure was found to decrease with increased weight. Consequently, low-weight patients may have somewhat increased exposure and patients with high weight somewhat decreased exposure. However, the differences in exposure were not considered clinically meaningful.

Indication
Type 2 diabetes mellitus
Dapagliflozine Tablets is indicated in adults and children aged 10 years and above for the treatment of insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise
- as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance.
- in addition to other medicinal products for the treatment of type 2 diabetes.

For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control, cardiovascular and renal events, and the populations studied.
Heart failure
Dapagliflozin Tablets is indicated in adults for the treatment of symptomatic chronic heart failure.
Chronic kidney disease
Dapagliflozin Tablets is indicated in adults for the treatment of chronic kidney disease.

Recommended dose
Posology
Type 2 diabetes mellitus
The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.
When dapagliflozin is used in combination with insulin or an insulin secretagogue, such as a sulphonylurea, a lower dose of insulin or insulin secretagogue may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.
Heart failure
The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.
Chronic kidney disease
The recommended dose is 10 mg dapagliflozin once daily.
Special populations
Renal impairment
No dose adjustment is required based on renal function.
It is not recommended to initiate treatment with dapagliflozin in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 mL/min/1.73m^2.
In patients with type 2 diabetes mellitus, the glucose lowering efficacy of dapagliflozin is reduced when eGFR is< 45mL/min/1.73m^2, and is likely absent in patients with severe renal impairment. Therefore, if eGFR falls below 45mL/min/1.73m^2, additional glucose lowering treatment should be considered in patients with type 2 diabetes mellitus.
Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a starting dose of 5 mg is recommended. If well tolerated, the dose may be increased to 10 mg.
Elderly (≥ 65 years)
No dose adjustment is recommended based on age.
Paediatric population
No dose adjustment is required for the treatment of type 2 diabetes mellitus in children aged 10 years and above. No data are available for children below 10 years of age.
The safety and efficacy of dapagliflozin for the treatment of heart failure or for the treatment of chronic kidney disease in children < 18 years have not yet been established. No data are available.
Method of administration
Dapagliflozine Tablets can be taken orally once daily at any time of day with or without food. Tablets are to be swallowed whole.

Contraindication
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed above.

Warnings and precautions
Renal impairment
There is limited experience with initiating treatment with dapagliflozin in patients with eGFR < 25 mL/min/1.73m^2, and no experience with initiating treatment in patients with eGFR < 15 mL/min/1.73m^2. Therefore, it is not recommended to initiate treatment with dapagliflozin in patients with eGFR < 15 mL/min/1.73m^2.
The glucose lowering efficacy of dapagliflozin is dependent on renal function, and is reduced in patients with eGFR < 45mL/min/1.73m^2 and is likely absent in patients with severe renal impairment.
In patients with moderate renal impairment (eGFR < 60 mL/min/1.73m^2), a higher proportion of patients treated with dapagliflozin had adverse reactions of increase in parathyroid hormone (PTH) and hypotension, compared with placebo.
Hepatic impairment
There is limited experience in clinical studies in patients with hepatic impairment. Dapagliflozin exposure is increased in patients with severe hepatic impairment.
Use in patients at risk for volume depletion and/or hypotension
Due to its mechanism of action, dapagliflozin increases diuresis which may lead to the modest decrease in blood pressure observed in clinical studies. It may be more pronounced in patients with very high blood glucose concentrations.
Caution should be exercised in patients for whom a dapagliflozin-induced drop in blood pressure could pose a risk, such as patients on anti-hypertensive therapy with a history of hypotension or elderly patients.
Diabetic ketoacidosis
Rare cases of diabetic ketoacidosis (DKA), including life-threatening and fatal cases, have been reported in patients treated with sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, including dapagliflozin. In a number of cases, the presentation of the condition was atypical with only moderately increased blood glucose values, below 14 mmol/L (250mg/dL).
The risk of diabetic ketoacidosis must be considered in the event of non-specific symptoms such as nausea, vomiting, anorexia, abdominal pain, excessive thirst, difficulty breathing, confusion, unusual fatigue or sleepiness. Patients should be assessed for ketoacidosis immediately if these symptoms occur, regardless of blood glucose level.
Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)
Postmarketing cases of necrotising fasciitis of the perineum (also known as Fournier's gangrene) have been reported in female and male patients taking SGLT2 inhibitors. This is a rare but serious and potentially life-threatening event that requires urgent surgical intervention and antibiotic treatment.
Urinary tract infections
Urinary glucose excretion may be associated with an increased risk of urinary tract infection; therefore, temporary interruption of dapagliflozin should be considered when treating pyelonephritis or urosepsis.
Elderly (≥ 65 years)
Elderly patients may be at a greater risk for volume depletion and are more likely to be treated with diuretics.
Elderly patients are more likely to have impaired renal function, and/or to be treated with anti-hypertensive medicinal products that may cause changes in renal function such as angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARB). The same recommendations for renal function apply to elderly patients as to all patients.
Cardiac failure
Experience with dapagliflozin in NYHA class IV is limited.
Chronic kidney disease
There is no experience with dapagliflozin for the treatment of chronic kidney disease in patients without diabetes who do not have albuminuria.
Dapagliflozin has not been studied for the treatment of chronic kidney disease in patients with polycystic kidney disease, glomerulonephritis with flares (lupus nephritis or ANCA-associated vasculitis), ongoing or recent requirements of cytotoxic, immunosuppressive or other immunomodulating renal therapy, or in patients who received an organ transplant.
Lower limb amputations
An increase in cases of lower limb amputation (primarily of the toe) has been observed in long-term, clinical studies in type 2 diabetes mellitus with SGLT2 inhibitors. It is unknown whether this constitutes a class effect. It is important to counsel patients with diabetes on routine preventative foot care.
Urine laboratory assessments
Due to its mechanism of action, patients taking Dapagliflozin Tablets will test positive for glucose in their urine.
Lactose
The tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency orglucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Pharmacodynamic interactions
Diuretics
Dapagliflozin may add to the diuretic effect of thiazide and loop diuretics and may increase the risk of dehydration and hypotension.
Insulin and insulin secretagogues
Insulin and insulin secretagogues, such as sulphonylureas, cause hypoglycaemia. Therefore, a lower dose of insulin oran insulin secretagogue may be required to reduce the risk of hypoglycaemia when used in combination with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus.
Pharmacokinetic interactions
The metabolism of dapagliflozin is primarily via glucuronide conjugation mediated by UDP glucuronosyl transferase 1A9(UGT1A9).
In in vitro studies, dapagliflozin neither inhibited cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, nor induced CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Therefore, dapagliflozin is not expected to alter the metabolic clearance of coadministered medicinal products that are metabolised by these enzymes.
Effect of other medicinal products on dapagliflozin
Interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, suggest that the pharmacokinetics of dapagliflozin are not altered by metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, voglibose, hydrochlorothiazide,bumetanide, valsartan, or simvastatin.
Following coadministration of dapagliflozin with rifampicin (an inducer of various active transporters and drug-metabolising enzymes) a 22% decrease in dapagliflozin systemic exposure (AUC) was observed, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended. A clinically relevant effect with other inducers (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) is not expected.
Following coadministration of dapagliflozin with mefenamic acid (an inhibitor of UGT1A9), a 55% increase in dapagliflozin systemic exposure was seen, but with no clinically meaningful effect on 24-hour urinary glucose excretion. No dose adjustment is recommended.
Effect of dapagliflozin on other medicinal products
Dapagliflozin may increase renal lithium excretion and the blood lithium levels may be decreased. Serum concentration of lithium should be monitored more frequently after dapagliflozin initiation and dose changes. Please refer the patient to the lithium prescribing doctor in order to monitor serum concentration of lithium.
In interaction studies conducted in healthy subjects, using mainly a single-dose design, dapagliflozin did not alter the pharmacokinetics of metformin, pioglitazone, sitagliptin, glimepiride, hydrochlorothiazide, bumetanide, valsartan, digoxin(a P-gp substrate) or warfarin (S-warfarin, a CYP2C9 substrate), or the anticoagulatory effects of warfarin as measuredby INR. Combination of a single dose of dapagliflozin 20 mg and simvastatin (a CYP3A4 substrate) resulted in a 19%increase in AUC of simvastatin and 31% increase in AUC of simvastatin acid. The increase in simvastatin and simvastatin acid exposures are not considered clinically relevant.
Interference with 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) assay
Monitoring glycaemic control with 1,5-AG assay is not recommended as measurements of 1,5-AG are unreliable in assessing glycaemic control in patients taking SGLT2 inhibitors. Use of alternative methods to monitor glycaemic control is advised.
Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

Pregnancy and lactation
Pregnancy
There are no data from the use of dapagliflozin in pregnant women. Studies in rats have shown toxicity to the developing kidney in the time period corresponding to the second and third trimesters of human pregnancy. Therefore, the use of dapagliflozin is not recommended during the second and third trimesters of pregnancy.
When pregnancy is detected, treatment with dapagliflozin should be discontinued.
Breast-feeding
It is unknown whether dapagliflozin and/or its metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of dapagliflozin/metabolites in milk, as well as pharmacologically-mediated effects in nursing offspring. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Dapagliflozin should not be used while breast-feeding.
Fertility
The effect of dapagliflozin on fertility in humans has not been studied. In male and female rats, dapagliflozin showed no effects on fertility at any dose tested.

Effects on ability to drive and use machines
Dapagliflozin Tablets has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be alerted to the risk of hypoglycaemia when dapagliflozin is used in combination with a sulphonylurea or insulin.

Undesirable effects
Summary of the safety profile
Type 2 diabetes mellitus
The most frequently reported adverse reactions across the clinical studies were genital infections.
Heart failure
The overall safety profile of dapagliflozin in patients with heart failure was consistent with the known safety profile of dapagliflozin.
Description of selected adverse reactions
Vulvovaginitis, balanitis and related genital infections
In the 13-study safety pool, vulvovaginitis, balanitis and related genital infections were reported in 5.5% and 0.6% ofsubjects who received dapagliflozin 10 mg and placebo, respectively.
Necrotising fasciitis of the perineum (Fournier's gangrene)
Cases of Fournier's gangrene have been reported postmarketing in patients taking SGLT2 inhibitors, including dapagliflozin.
Hypoglycaemia
The frequency of hypoglycaemia depended on the type of background therapy used in the clinical studies in diabetes mellitus.
For studies of dapagliflozin in monotherapy, as add-on to metformin or as add-on to sitagliptin (with or without metformin), the frequency of minor episodes of hypoglycaemia was similar (< 5%) between treatment groups, including placebo up to 102 weeks of treatment. Across all studies, major events of hypoglycaemia were uncommon and comparable between the groups treated with dapagliflozin or placebo.
Urinary tract infections
Most infections were mild to moderate, and subjects responded to an initial course of standard treatment and rarely resulted in discontinuation from dapagliflozin treatment. These infections were more frequent in females, and subjects with a prior history were more likely to have a recurrent infection.
Increased creatinine
Adverse reactions related to increased creatinine were grouped (e.g. decreased renal creatinine clearance, renal impairment, increased blood creatinine and decreased glomerular filtration rate).
Paediatric population
The dapagliflozin safety profile observed in a clinical study in children aged 10 years and above with type 2 diabetes mellitus was similar to that observed in the studies in adults.

Overdose
Dapagliflozin did not show any toxicity in healthy subjects at single oral doses up to 500 mg (50 times the maximum recommended human dose). These subjects had detectable glucose in the urine for a dose-related period of time (at least 5 days for the 500 mg dose), with no reports of dehydration, hypotension or electrolyte imbalance, and with no clinically meaningful effect on QTc interval. The incidence of hypoglycaemia was similar to placebo. In clinical studies where once-daily doses of up to 100 mg (10 times the maximum recommended human dose) were administered for 2weeks in healthy subjects and type 2 diabetes subjects, the incidence of hypoglycaemia was slightly higher than placebo and was not dose-related. Rates of adverse events including dehydration or hypotension were similar to placebo, and there were no clinically meaningful dose-related changes in laboratory parameters, including serum electrolytes and biomarkers of renal function.
In the event of an overdose, appropriate supportive treatment should be initiated as dictated by the patient's clinical status. The removal of dapagliflozin by haemodialysis has not been studied.

Dosage forms and packaging available
3 alu/alu blister packs in a cardboard box. Each alu/alu blister pack contains 10 tablets to make a box of 30 tablets.

Storage condition
Store at a temperature not exceeding 30° C, Protected from light and moisture.
Keep the medicine out of reach of children.

Prescription and delivery conditions
Liste-I Only by prescription

Marketing authorization holder /Manufactured by:
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Unit-III, C-7,8,9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta.-Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

Date of last revision of the text: September 2024

02 222 1879 00

520 mm

400 mm
English

Size: 520 x 400 mm
Colour: P P Black C
Pharmacode: 859

Do not print Outline

Font Type: Arial
Font Size: 6.5 pt
Brand Font Size: 7.5 pt

DATE: 01/10/2024 VERSION:01
DATE: 20/09/2024 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code 02 222 1879 00 **Open Size** 520 x 400 mm **Close Size** 31 x 60 mm **Floding Condition** Folded **Type of Paper** Bible

GSM of Paper 40 gsm **Colour of Paper** White **Colour of Matter** P P Black C **Pharmacode** 859 **Any other special process** N.A.

Old Artwork Code N.A. **Old Pharmacode** N.A. **Reference Change Control no.** N.A. **of Plant** N.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/Authority/MA Holder (If Applicable) :

Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		

F:\Artworks\General Export\WEST - AFRICA (FRANCOPHONE)\DGSON\DGSON-5\02 222 1879 00_DGSON-5_PIL_West-Africa(Francophone)_01-10-2024.cdr