

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



Résumé des caractéristiques du produit

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)

Laboratoire titulaire d'AMM /Nom du fabricant :

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

Unit-III, C-7/8/9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DGSON-M 1000 comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient :

Dapagliflozine Propanediol de Monohydraté

Equivalent à Dapagliflozine5 mg

Chlorhydrate de Metformine EP.....1000 mg

Excipients q.s.

Couleur : Dioxyde de titane Ph. Eur (E171), Oxyde de fer jaune (E172).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés jaunes, biconvexes, ovales, pelliculés, gravés « 5/1000 » sur une face et lisses sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



<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 4 par la dapagliflozine chez les patients avec un DFG < 25 mL/min. L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine est probablement absent.
-----	------------------------------------	---

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

Mode d'administration

Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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

Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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,

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



- 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 Mise 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), Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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).

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 antihypertenseur 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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



préférée 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine chez les patients présentant un diabète de type 1 n'ont pas été établies et Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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)

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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. Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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

Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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.

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



Diminution/carence en vitamine B12

La metformine peut réduire les taux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles taux de vitamine B12 augmente avec la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B12. En cas de suspicion de carence en vitamine B12 (par exemple en cas d'anémie ou de neuropathie), les taux sériques de vitamine B12 doivent être contrôlés. Une surveillance périodique de la vitamine B12 pourrait être nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement avec de la metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et non contre-indiqué et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B12 doit être fourni conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

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 Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine. Les affirmations suivantes reflètent les informations disponibles sur les substances actives de chacun des médicaments.

Dapagliflozine

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 (voir rubrique 4.4).

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 dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 (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, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments coadministrés et métabolisés par ces enzymes.

Effet des autres médicaments sur la dapagliflozine

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 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.

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 Cmax 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. Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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).

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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

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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



4.8 Effets indésirables

La bioéquivalence de comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Infections et infestations</i>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées ^{*,b,c} Infection des voies urinaires ^{*,b,d}	Infection fongique ^{**}		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) ^{b,j}
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline) ^b	Diminution/ carence en vitamine B12 ^{j,§}	Déplétion volémique ^{b,e} Soif ^{**}	Acidocétose diabétique ^{b,j,k}	Acidose lactique
<i>Affections du système nerveux</i>		Trouble du goût [§] Sensation vertigineuse			
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Symptômes gastro-intestinaux ^{h, §}		Constipation ^{**} Sèches se buccale ^{**}		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Troubles de la fonction hépatique [§] Hépatite [§]
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Rash ^l			Urticaire [§] Erythème [§] Prurit [§]
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Douleur dorsale [*]			
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		Dysurie Polyurie ^{*,f}	Nycturie ^{**}		

aLe tableau présente les effets indésirables observés à partir de données recueillies jusqu'à 24 semaines (court terme) indépendamment de l'intervention glycémique, à l'exception de ceux marqués du symbole § (voir ci-dessous).

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

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

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

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

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

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

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

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

j Voir la rubrique 4.4

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

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

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

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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

4.9 Surdosage

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

Dapagliflozine

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

Lors des études cliniques au cours desquelles des doses quotidiennes jusqu'à 100 mg (soit 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme) étaient administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des patients diabétiques de type 2, l'incidence d'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Le taux d'évènements indésirables incluant la déshydratation ou l'hypotension étaient comparable au placebo, et aucune modification dose-dépendante cliniquement significative n'a été observée pour les paramètres biologiques, incluant les électrolytes sériques et les biomarqueurs de la fonction rénale.

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

Metformine

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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

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

Mécanisme d'action

Comprimé pelliculé de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine associe deux médicaments anti-hyperglycémisants ayant des mécanismes d'action différents et complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la dapagliflozine, un 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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 perte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les comprimés combinés de dapagliflozine et chlorhydrate de metformine 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 (ASCss) 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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

Distribution

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

Biotransformation

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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

Origine ethnique

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

Poids corporel

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

Population pédiatrique

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

Metformine

Absorption

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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 dapagliflozine et chlorhydrate de metformine.

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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 carcinogénéicité d'une durée de deux ans.

Toxicité pour les fonctions de reproduction et de développement

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

Dans une étude de toxicité juvénile, de jeunes rats ont fait l'objet d'une administration directe de dapagliflozine entre le jour postnatal 21 et le jour postnatal 90. Des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées à tous les niveaux de dose. L'exposition des petits à la plus faible dose testée était ≥ 15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme. Ces résultats étaient associés à une augmentation dose-dépendante du poids des reins et à une hypertrophie macroscopique des reins observée à toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires constatées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ 1 mois. Lors d'une étude distincte du développement pré et postnatal, des rates ont été traitées à compter du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21. Il en résulte que les petits ont été exposés indirectement in utero et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer l'exposition à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une incidence ou une sévérité accrue des dilatations rénales pelviennes chez les descendants adultes des mères traitées a été observée, mais uniquement à la plus forte dose testée (les expositions correspondantes des mères et des petits à la dapagliflozine étaient, respectivement, 1 415 fois et 137 fois supérieures aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme). La toxicité additionnelle pour les fonctions de développement était limitée à une perte de poids dose-dépendante chez les petits et n'a été observée qu'à des doses ≥ 15 mg/kg/jour. Elle était associée à une exposition ≥ 29 fois, par rapport aux valeurs obtenues à la dose maximale recommandée chez l'homme. La toxicité maternelle était uniquement évidente à la plus forte dose testée et se limitait à des pertes de poids et d'appétit temporaires. La dose sans effet nocif observé (NOEL) concernant la toxicité pour les fonctions de développement, autrement dit la plus faible dose testée, était associée à une exposition maternelle systémique environ 19 fois supérieure à la valeur obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme.

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

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



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

Excipients	Spécification	Quantité/ Comprimé (mg)
<u>Noyau du comprimé</u>		
Cellulose microcristalline (FLOCEL 101)	BP/ Ph. Eur.	70,999
Cellulose microcristalline (FLOCEL 102)	BP/ Ph. Eur.	175,850
Cellulose microcristalline (CEOLUS KG-1000)	Ph. Eur.	70,000
Povidone K-90	BP/ Ph. Eur.	28,000
Glycolate d'amidon sodique (Type A)	BP/ Ph. Eur.	28,000
Stéarate de zinc (PALMSTAR ZPR-2-V-)	BP/ Ph. Eur.	21,000
Eau purifiée	BP/ Ph. Eur.	q.s.
<u>Pelliculage</u>		
Opadry II jaune (85F520441)	In-house	42,000
Eau purifiée	BP/ Ph. Eur.	q.s.

Composition d'Opadry II jaune (85F520441):

Matière première	Spécification	E Numéro	%p/p
Alcool polyvinylique (PARTIELLEMENT HYDROLYSÉE)	USP, FCC, Ph. Eur., JPE, ChP, GB	E1203	40,000
Dioxyde de titane	USP, FCC, Ph. Eur., JP, JSFA, ChP, GB	E171	22,100
Macrogol/PEG	USP, FCC, Ph. Eur., JECFA, JP	E1521	20,200
Talc	USP, FCC, Ph. Eur., JP, JECFA, ChP	E553b	14,800
Oxyde de fer jaune	NF, JPE, JECFA, ChP	E172	2,900

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

DGSON-M 1000

(Dapagliflozine et Chlorhydrate de Metformine 5mg / 1000mg comprimés pelliculés)



6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

Unit-III, C-7/8/9, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

10. DATE DE DERNIERE REVISION DU TEXTE

Septembre-2024

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste-I Uniquement sur ordonnance.