Table of Contents

Pristine PM - French 1
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5
Partie 2 : Renseignements scientifi 54
Renseignements destinés aux patient·e·s 79

Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]Auro-Dapagliflozin / Metformin

Comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Par voie orale

5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 850 mg de chlorhydrate de metformine

5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 1000 mg de chlorhydrate de metformine

Association d'hypoglycémiants oraux

Auro Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date d'approbation :
6 juillet 2026

Numéro de contrôle : 502472

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	2026-05
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	2025-02
7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme	2024-05

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 5

1 Indications 5

1.1 Pédiatrie 5

1.2 Gériatrie 5

2 Contre-indications 6

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 7

4 Posologie et administration 7

4.1 Considérations posologiques 7

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 8

4.4 Administration 9

4.5 Dose oubliée 9

5 Surdose 9

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 10

7 Mises en garde et précautions 11

Appareil cardiovasculaire 11

Conduite et utilisation de machines 11

Système endocrinien et métabolisme 11

Appareil génito-urinaire 16

Système sanguin et lymphatique 17

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 17
Surveillance et examens de laboratoire 18
Système nerveux 19
Considérations périopératoires 19
Fonction rénale 19
Santé reproductive 21
7.1 Populations particulières 21
7.1.1 Grossesse 21
7.1.2 Allaitement 21
7.1.3 Enfants et adolescents 22
7.1.4 Personnes âgées 22
8 Effets indésirables 23
8.1 Aperçu des effets indésirables 23
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 25
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 36
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 36
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 39
9 Interactions médicamenteuses 40
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 40
9.3 Interactions médicament-comportement 40
9.4 Interactions médicament-médicament 41
9.5 Interactions médicament-aliment 46
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 46
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 46
10 Pharmacologie clinique 46
10.1 Mode d'action 46
10.2 Pharmacodynamie 47
10.3 Pharmacocinétique 48
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 53
12 Instructions particulières de manipulation du produit 53
Partie 2 : Renseignements scientifiques 54

13 Renseignements pharmaceutiques 54
14 Études cliniques 54
14.1 Études cliniques par indication 55
Ajout à la metformine en traitement d'association 55
Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association 59
Ajout à la sitagliptine en traitement d'association ou en association à la metformine 61
Ajout à l'insuline en traitement d'association 63
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 74
16 Toxicologie non clinique 75
17 Monographies de référence 78
Renseignements destinés aux patient·e·s 79

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Auro-Dapagliflozin / Metformin (comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine) est indiqué :

- en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine et la metformine sous forme de comprimés séparés permettent d'obtenir l'équilibre glycémique. Voir 14 Études cliniques.
- en association avec une sulfonylurée en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et une sulfonylurée permettent d'obtenir l'équilibre glycémique. Voir 14 Études cliniques.
- en association avec la sitagliptine en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et la sitagliptine permettent d'obtenir l'équilibre glycémique. Voir 14 Études cliniques.
- en association avec de l'insuline en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la dapagliflozine, la metformine et l'insuline permettent d'obtenir l'équilibre glycémique. Voir 14 Études cliniques.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Auro-Dapagliflozin / Metformin ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'Auro-Dapagliflozin / Metformin n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez la pédiatrie.

1.2 Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être utilisé avec prudence dans cette population, étant donné qu'une proportion plus élevée de patients âgés de 65 ans ou plus traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo.

Comme la metformine est éliminée par les reins et que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m^2). 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale. Le vieillissement étant associé à une diminution de la fonction rénale, le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin ne doit pas être instauré chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite. Chez les patients plus âgés, la dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être ajustée avec prudence afin d'établir la dose minimale requise pour obtenir un effet hypoglycémiant suffisant. Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'acidose lactique associée à la metformine. Voir 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, 7 Mises en garde et précautions, Système

endocrinien et métabolisme, Acidose lactique, 7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées.

2 Contre-indications

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué dans les cas suivants

- Chez les patients présentant un diabète instable et/ou insulinodépendant (de type 1).
- Chez les patients présentant une acidose métabolique aiguë ou chronique, dont l'acidocétose diabétique avec ou sans coma, ou des antécédents d'acidocétose avec ou sans coma.
- Chez les patients ayant des antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2), une néphropathie terminale ou les patients sous dialyse. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.
- Chez les patients ayant une consommation excessive, aiguë ou chronique d'alcool.
- Chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique. Une insuffisance hépatique grave a été associée à certains cas d'acidose lactique. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique.
- Dans les cas de collapsus cardiovasculaire et d'états pathologiques accompagnés d'hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- En cas d'état de stress, par exemple les infections graves, les traumatismes ou une intervention chirurgicale et pendant la phase de rétablissement qui s'ensuit.
- Chez les patients présentant une déshydratation grave.
- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Pendant la grossesse et l'allaitement. Voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1 Populations particulières.
- Chez les patients devant subir des examens radiologiques nécessitant l'administration intravasculaire de substances de contraste iodées, étant donné que le recours à ces produits peut entraîner une altération radicale de la fonction rénale. Il faut interrompre temporairement l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin pendant la période entourant l'administration de substances de contraste iodées. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par AURO-DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN (comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine). Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique.
- Il faut conseiller au patient qui reçoit AURO-DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique.

Acidocétose diabétique

- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Un certain nombre de cas étaient atypiques et ceux-ci présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. Voir 8 Effets indésirables.
- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par AURO-DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN.
- AURO-DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN est contre-indiqué pour le traitement de l'acidocétose diabétique ou chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- AURO-DAPAGLIFLOZIN / METFORMIN est contre-indiqué chez les patients atteints de diabète de type 1. Voir 2 Contre-indications.

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

Utilisation concomitante avec une insuline ou un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée) : Lorsque la dapagliflozine est utilisée en traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une dose d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline moins élevée peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie. Voir 7 Mises en garde et précautions et 8 Effets indésirables.

- Faire une évaluation de la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et régulièrement par la suite chez les patients ayant une fonction rénale normale, et plus fréquemment chez les patients présentant une insuffisance rénale (TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2). Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.
- Faire une évaluation de l'état volémique et, si nécessaire, corriger la déplétion volémique avant

d'instaurer un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire.

Interruption temporaire en cas d'intervention chirurgicale : Si possible, le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être interrompu pendant au moins 3 jours avant toute intervention chirurgicale majeure ou associée à un jeûne prolongé. Il faut surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique durant la période post-intervention. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus, que le patient est cliniquement stable et qu'il a repris une alimentation par voie orale avant d'envisager la reprise du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'Auro-Dapagliflozin / Metformin est d'un comprimé deux fois par jour avec des aliments. Chaque comprimé contient une association à dose fixe de dapagliflozine et de metformine. Les patients qui passent de comprimés séparés de dapagliflozine (dose quotidienne totale de 10 mg) et de metformine à Auro-Dapagliflozin / Metformin devraient recevoir la même dose quotidienne de dapagliflozine et de metformine ou, dans le cas de la metformine, la dose appropriée qui s'en approche le plus. La dose quotidienne maximale recommandée est de 10 mg de dapagliflozine et 2000 mg de metformine. La dose quotidienne maximale de metformine chez les patients présentant un TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m^2 et < 45 mL/min/1,73 m^2 est de 1000 mg.

Auro-Dapagliflozin / Metformin est offert dans les concentrations suivantes :

- 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 850 mg de chlorhydrate de metformine
- 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 1000 mg de chlorhydrate de metformine

Posologie dans les populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit, car la metformine est éliminée en partie par le rein et les patients âgés sont plus susceptibles de présenter un déclin de la fonction rénale et, par conséquent, de présenter une acidose lactique.

Chez les patients âgés, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être modérées, et tout ajustement de la dose doit être fondé sur une évaluation minutieuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et, en général, les patients ne doivent pas recevoir la dose maximale.

Voir 7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées.

Insuffisance rénale : L'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale et son effet diminue avec la baisse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et régulièrement par la suite. Chez les

patients dont le TFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, une surveillance plus fréquente du dysfonctionnement rénal est recommandée. Aucun ajustement posologique n'est requis en présence d'un TFGe > 45 mL/min/1,73 m^2. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.

La dose maximale de metformine chez les patients ayant un TFGe de 30 à
< 45 mL/min/1,73 m^2 est de 1000 mg par jour.

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave

(TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2) ou de néphropathie terminale ainsi que chez les patients dialysés.
Voir 2 Contre-indications.

Insuffisance hépatique : Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique. Voir 2 Contre-indications. L'exposition à la dapagliflozine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir 10.3 Pharmacocinétique. La prise de metformine par des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique. Voir 7 Mises en garde et précautions.

4.4 Administration

Pour minimiser les signes d'intolérance gastrique au composant metformine d'Auro-Dapagliflozin / Metformin, comme les nausées et les vomissements, les comprimés d'Auro-Dapagliflozin / Metformin doivent être pris par voie orale au cours des repas et avalés entiers, avec un verre d'eau. Ne pas briser ni broyer les comprimés.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin, il doit attendre de prendre sa dose suivante à l'heure habituelle. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin au cours d'une même journée.

5 Surdose

Dapagliflozine

Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien, en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'études.

Chlorhydrate de metformine

Les renseignements disponibles concernant le traitement d'une surdose massive de chlorhydrate de metformine sont très limités. On s'attend à ce que des effets indésirables plus intenses surviennent, y compris gêne épigastrique, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Si ces symptômes persistent, l'acidose lactique doit être exclue. Il faut mettre fin au traitement et instaurer des soins de soutien adéquats.

Des cas de surdose de chlorhydrate de metformine se sont produits, notamment l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10 % des cas, mais aucun

lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a été établi. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32 % des cas de surdose de metformine. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme. La metformine est dialysable et sa clairance peut atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour l'élimination du médicament accumulé lorsqu'on soupçonne une surdose de metformine.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté)/850 mg de chlorhydrate de metformine 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté)/1000 mg de chlorhydrate de metformine	Lactose monohydraté, Hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium Pour 5mg / 850mg, le pelliculage contient : Opadry AMB II Film de revêtement barrière à l'humidité haute performance 88A570010 Beige. Pour 5mg / 1 000mg, le pelliculage contient : Opadry AMB II Film de revêtement barrière à l'humidité haute performance 88A520050 Jaune.

Description

Auro-Dapagliflozin / Metformin (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) est offert en comprimés à libération immédiate pour administration orale contenant de la dapagliflozine et du chlorhydrate de metformine dans les teneurs suivantes :

Les comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) à 5 mg/850 mg sont brun clair à brun, de forme ovale, mesurant environ 20,1 × 9,6 mm, pelliculés, portant l'inscription « 5 » gravée sur une face et « 850 » de l'autre côté.

Les comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) à 5 mg/1 000 mg sont jaunes à jaune foncé, de forme ovale, mesurant environ 21,6 × 10,6, pelliculés, portant l'inscription « 5 » gravée sur une face et « 1 000 » de l'autre côté.

Les comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin sont fournis en plaquettes alvéolées de 6 x 10 et flacons en PEHD de 60, 100 et 500 pour les deux teneurs.

7 Mises en garde et précautions

Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Appareil cardiovasculaire

Dapagliflozine

Emploi chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique : En raison de son mode d'action, la dapagliflozine cause une diurèse osmotique qui peut être associée à des diminutions de la tension artérielle, lesquelles peuvent être plus marquées chez les patients ayant une glycémie élevée.

La dapagliflozine n'est pas recommandée chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

La prudence s'impose chez les patients pour qui une chute tensionnelle causée par la dapagliflozine pourrait comporter un risque, tels que les patients âgés, les patients dont la tension artérielle systolique est basse ou présentant une insuffisance rénale modérée, ou ceux qui présentent des affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée. Chez les patients qui présentent une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire et 8 Effets indésirables.

Chlorhydrate de metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent aussi entraîner une urémie prérénale. En présence de tels états chez des patients sous metformine, il faut interrompre immédiatement l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Conduite et utilisation de machines

Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas faire fonctionner des machines dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie et lorsqu'Auro-Dapagliflozin / Metformin est utilisé en association avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme. Les patients doivent également être avertis du risque accru d'effets indésirables liés à une baisse du volume intravasculaire, tels qu'une hypotension orthostatique, des étourdissements ou une sensation de tête légère.

Système endocrinien et métabolisme

Dapagliflozine

Acidocétose diabétique : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques

et dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée, inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. Voir 8 Effets indésirables.

Auro-Dapagliflozin / Metformin n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Il faut donc confirmer le diagnostic de diabète de type 2 avant l'instauration d'un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Il faut envisager un diagnostic d'acidocétose diabétique en présence de symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles. **Si on soupçonne une acidocétose diabétique, peu importe la glycémie du patient, il faut arrêter le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et évaluer immédiatement la présence de cette affection.**

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin comprennent un régime alimentaire très hypoglucidique (l'association peut augmenter la production de corps cétoniques), une déshydratation, une consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. Ces patients doivent être étroitement surveillés. La prudence est de mise quand vient le temps de réduire la dose d'insuline chez les patients qui en ont besoin. Voir 4 Posologie et administration.

Acidocétose diabétique persistante

L'acidocétose diabétique peut persister chez certains patients. Dans la plupart des rapports de manifestations indésirables post-commercialisation où le traitement par dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine a été arrêté avant le diagnostic ou au moment de celui-ci, l'acidocétose a duré 3 jours ou plus malgré l'arrêt du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et la prise du traitement standard pour l'acidocétose diabétique.

Considérations relatives à l'interruption du traitement

Il faut interrompre temporairement le traitement par dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, ou qui vont subir une intervention chirurgicale planifiée, et chez les patients qui sont hospitalisés en raison d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave. Si possible, il faut interrompre le traitement par dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine pendant au moins 3 jours avant une intervention chirurgicale majeure ou toute autre intervention associée à un jeûne prolongé, lorsque, si on se fie à la pharmacologie du médicament, la majeure partie du médicament (dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine) devrait être éliminée. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique chez ces patients, même si le traitement médicamenteux a été interrompu ou arrêté. Il faut s'assurer que les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus avant d'envisager la reprise du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Voir 4.1 Considérations posologiques.

Emploi avec des médicaments connus pour leur effet hypoglycémiant : L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline tels que les sulfonylurées provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline peut s'avérer nécessaire pour réduire le risque

d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association avec Auro-Dapagliflozin / Metformin. Voir 4 Posologie et administration et 8 Effets indésirables.

Hausse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) : Des hausses du C-LDL liées à la dose ont été observées au cours du traitement par la dapagliflozine. Voir 8 Effets indésirables. Le taux de C-LDL doit être surveillé.

Chlorhydrate de metformine

Hypoglycémie : Une hypoglycémie ne se manifestera pas chez le patient qui prend de la metformine en monothérapie dans des circonstances normales, mais pourrait survenir si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou durant l'utilisation concomitante avec d'autres hypoglycémiants ou de l'éthanol.

Les patients âgés, affaiblis ou présentant une malnutrition et ceux qui sont atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou d'une intoxication à l'alcool sont particulièrement sensibles aux effets hypoglycémiants. Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et celles qui prennent des bêta-bloquants.

Hypothyroïdie : La metformine provoque une réduction du taux de thyrotropine (thyréostimuline [TSH]) chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée ou non. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Une surveillance régulière du taux de TSH est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire.

Des études ont montré que la metformine réduit le taux plasmatique de TSH, souvent sous la normale, lorsqu'elle est administrée à des patients dont l'hypothyroïdie n'est pas traitée ou est traitée efficacement par la lévothyroxine. La réduction du taux plasmatique de TSH provoquée par la metformine n'est pas observée lorsque la metformine est administrée à des patients présentant une fonction thyroïdienne normale. Il semble que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance attentive de la glycémie est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie traités par la lévothyroxine, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine.

Acidose lactique : L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin; cette complication, lorsqu'elle survient, entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'états physiopathologiques, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se caractérise par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la baisse du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique

est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients). Les cas rapportés ont principalement touché des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose efficace la plus faible du médicament. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale pendant le traitement. Il ne faut pas entreprendre un traitement par la metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée, étant donné que ces patients sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique.

De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de la metformine en présence de toute affection associée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution marquée de la capacité d'éliminer le lactate, il faut éviter d'administrer de la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection.

Il faut conseiller au patient qui reçoit de la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement la prise de metformine avant tout examen radiologique avec injection intravasculaire de produit de contraste et avant toute intervention chirurgicale. Voir 2 Contre-indications.

L'installation de l'acidose lactique est souvent discrète et s'accompagne seulement de vagues symptômes comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence accrue et une détresse abdominale non spécifique. Une acidose plus marquée peut être associée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies réfractaires. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient doit savoir qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de la metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes sériques, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Une fois l'état du patient stabilisé, peu importe la dose de metformine administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. L'apparition plus tardive des symptômes gastro-intestinaux peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave.

Chez les patients traités par la metformine, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à d'autres causes, notamment à la mauvaise maîtrise du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au traitement de l'échantillon. En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou

cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise de metformine et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de renverser rapidement les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide. Voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, 7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.

Les médecins devraient expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes pouvant indiquer la présence d'une acidose lactique. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin à la prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin sans tarder.

- *Patients atteints de maladies mitochondriales connues ou soupçonnées :* Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue, par exemple, le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis *and* Stroke-like episodes [encéphalomyopathie mitochondriale accompagnée d'une acidose lactique et d'épisodes ressemblant à des accidents vasculaires cérébraux]) ou le syndrome MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness [diabète avec surdité de transmission maternelle]), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques susceptibles d'entraîner une aggravation de la maladie.

  En présence de signes et de symptômes évocateurs d'un syndrome MELAS ou d'un syndrome MIDD après la prise de produits contenant de la metformine, y compris Auro-Dapagliflozin / Metformin, l'arrêt immédiat d'Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être envisagé et une évaluation diagnostique doit être effectuée rapidement.

Variation de l'état clinique chez les patients atteints de diabète de type 2 auparavant maîtrisé :

Un patient atteint de diabète de type 2 qui avait auparavant un bon équilibre glycémique avec Auro-Dapagliflozin / Metformin et qui présente plus tard des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire ou une maladie clinique (surtout si celle-ci est vague et mal définie) doit rapidement faire l'objet d'une évaluation afin de vérifier la présence de signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Parmi les évaluations recommandées, notons la mesure des électrolytes, des cétones sériques et de la glycémie, et si indiqué, la mesure du pH sanguin, des taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin immédiatement au traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et prendre les mesures correctives qui s'imposent.

Perte de l'équilibre glycémique : Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous tout schéma antidiabétique subit un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la prise de metformine pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi d'Auro-Dapagliflozin / Metformin une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B_{12} *:* Une altération de l'absorption de la vitamine B_{12} a été signalée chez certains patients traités par la metformine. La metformine réduit fréquemment les taux sériques de vitamine B_{12}, ce qui peut entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B_{12}. Le risque de faibles taux de vitamine B_{12} augmente avec l'augmentation de la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B_{12}. Par conséquent, des mesures périodiques de la concentration sérique de la vitamine B_{12} sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement de longue durée par Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B_{12}, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque B_{12}, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B_{12}. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend de la metformine. Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B_{12} ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B_{12} sous la normale.

Le traitement de longue durée par la metformine a été associé à une diminution du taux sérique de vitamine, ce qui peut entraîner une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés en lien avec le traitement par la metformine en présence d'une carence en vitamine B_{12}. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. La surveillance des taux sériques de vitamine B_{12} est recommandée. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire.

Le traitement à la metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B_{12} doit être mis en place conformément aux lignes directrices cliniques actuelles.

Appareil génito-urinaire

Dapagliflozine

Mycoses génitales : La dapagliflozine augmente le risque de mycose génitale, en particulier chez les patients qui ont des antécédents de mycoses génitales. Voir 8 Effets indésirables.

Infections des voies urinaires (y compris un urosepsis et une pyélonéphrite) : Le traitement par la dapagliflozine augmente le risque d'infection des voies urinaires. Voir 8 Effets indésirables. Des cas d'infections graves des voies urinaires nécessitant une hospitalisation, y compris un urosepsis et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant la dapagliflozine. Il faut évaluer l'apparition de signes et de symptômes d'infection urinaire chez les patients et instaurer sans tarder un traitement, le cas échéant.

Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) : Des cas de fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier), une infection nécrosante rare mais grave et potentiellement mortelle nécessitant une intervention chirurgicale urgente, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des femmes et des hommes atteints de diabète recevant des inhibiteurs du SGLT2, y compris la dapagliflozine. Les issues graves comprenaient, entre autres, l'hospitalisation, de multiples chirurgies et le décès.

Les patients traités par Auro-Dapagliflozin / Metformin qui présentent une douleur ou une sensibilité au toucher, un érythème ou une enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre ou malaise, doivent faire l'objet d'une évaluation pour détecter la présence d'une fasciite nécrosante. Si une fasciite nécrosante est soupçonnée, l'utilisation d'Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être interrompue et il faut instaurer sans tarder un traitement (y compris l'utilisation d'antibiotiques à large spectre et le débridement chirurgical, si nécessaire).

Système sanguin et lymphatique

Dapagliflozine

Hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite : Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont augmenté chez les patients recevant la dapagliflozine, de même que le nombre de cas présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées. Voir 8 Effets indésirables.

Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être utilisé avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé.

Chlorhydrate de metformine

On a signalé des cas graves d'anémie hémolytique provoquée par la metformine, et certains ont eu une issue fatale. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Deux mécanismes ont été décrits pour expliquer le déclenchement de l'anémie hémolytique auto-immune par la metformine : la production d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine et la production d'auto-anticorps. Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave et il faut éviter de l'administrer en présence de signes cliniques ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique. Voir 2 Contre-indications.

Dapagliflozine

Des élévations du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant la dapagliflozine dans les essais cliniques; un lien causal entre cette élévation et la dapagliflozine n'a toutefois pas été établi.

L'exposition à la dapagliflozine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave. Voir 4 Posologie et administration et 10 Pharmacologie clinique.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique. Voir 2 Contre-indications. Une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique.

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients prenant de la metformine. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Ces cas sont survenus dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir 5 Surdose) ou chez des patients prenant des doses thérapeutiques de metformine et présentant une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique concomitantes, ce qui est indicatif d'une accumulation de metformine.

Surveillance et examens de laboratoire

Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) : La glycémie à jeun et les taux d'HbA1c doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin, dans le but de ramener ces concentrations à des valeurs s'approchant de la normale.

En raison du mode d'action de la dapagliflozine, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif. Voir 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.

Une surveillance accrue de la glycémie doit être envisagée lorsqu'Auro-Dapagliflozin / Metformin est administré simultanément avec des agents cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale, ou avec des médicaments entraînant une hyperglycémie ou une hypoglycémie, en particulier lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le ou les médicaments interférents. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Agents cationiques.

Hématologie : La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex. taux d'hémoglobine et hématocrite, et numération des érythrocytes) devrait être effectuée au départ puis périodiquement par la suite. L'anémie mégaloblastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B_{12} si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Une altération de l'absorption de la vitamine B_{12} a été signalée chez certains patients et un traitement de longue durée par la metformine a été associé à une réduction des taux sériques de vitamine B_{12}. Il faut mesurer périodiquement les taux sériques de vitamine B_{12} chez les patients recevant un traitement de longue durée par la metformine, en particulier ceux qui présentent une anémie ou une neuropathie. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B_{12}.

Une surveillance régulière du taux de thyréostimuline (TSH) est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Hypothyroïdie.

Fonction rénale : Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Voir 2 Contre-indications et 4 Posologie et administration. La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et régulièrement par la suite, et plus fréquemment chez les patients dont le TGFe descend à moins de 60 mL/min/1,73 m^2.

La surveillance de la fonction rénale est requise avant et après l'instauration d'un traitement

concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

Baisse du volume intravasculaire : L'emploi d'Auro-Dapagliflozin / Metformin n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une déplétion volémique. Il convient d'évaluer l'état volémique avant d'instaurer un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin, en particulier chez les patients à risque ainsi qu'en présence d'affections intercurrentes pouvant mener à une perte liquidienne (comme une maladie gastro-intestinale) chez les patients prenant déjà Auro-Dapagliflozin / Metformin. Chez ces patients, une surveillance minutieuse de l'état volémique (p. ex. examen physique, mesures de la tension artérielle, épreuves de laboratoire, y compris l'hématocrite, le dosage des électrolytes sériques et les tests de la fonction rénale) est recommandée. En cas d'apparition d'une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être envisagée jusqu'à ce que la perte liquidienne soit corrigée.

Cholestérol LDL : Les taux de C-LDL doivent être mesurés au début du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et à intervalles réguliers durant le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observées pendant le traitement par la dapagliflozine.

Système nerveux

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'encéphalopathie provoqués par la metformine ont été signalés. Voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation. Certains de ces cas ont été signalés sans association avec l'acidose lactique, l'hypoglycémie ou l'insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Il faut interrompre temporairement le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin chez les patients qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure ou qui vont subir une intervention chirurgicale planifiée (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire). Si possible, le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être interrompu 3 jours avant l'intervention chirurgicale et devrait être repris seulement lorsque les facteurs de risque d'acidocétose sont résolus, que le patient est cliniquement stable, que le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été confirmé. Il est recommandé de surveiller l'apparition d'une acidocétose diabétique chez ces patients. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme et 4.1 Considérations posologiques

Fonction rénale

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m^2). Voir 2 Contre-indications.

Dapagliflozine

L'effet hypoglycémiant d'Auro-Dapagliflozin / Metformin diminue avec la baisse de la fonction rénale. La dapagliflozine est susceptible d'être inefficace pour améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 dont le TFGe est constamment inférieur à 45 mL/min/1,73 m^2. La fonction

rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par la dapagliflozine et régulièrement par la suite. Chez les patients dont le TFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m^2, une surveillance accrue des biomarqueurs glycémiques et rénaux ainsi que des signes et symptômes de dysfonctionnement rénal est recommandée.

Insuffisance rénale : L'instauration d'un traitement par la dapagliflozine pourrait augmenter temporairement la créatinine sérique et diminuer le TFGe de manière liée à la dose. Lors des études cliniques, des anomalies de la fonction rénale sont survenues après l'instauration du traitement par dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine.

Des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés chez des patients atteints de diabète de type 2 dans le cadre de la pharmacovigilance peu après l'instauration d'un traitement par dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine. Les patients qui présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements. Voir 8 Effets indésirables.

Avant d'instaurer un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin, il faut tenir compte des facteurs pouvant prédisposer les patients à une atteinte rénale aiguë, comme l'hypovolémie et les médicaments pris en concomitance (diurétiques et AINS). Envisager une interruption temporaire du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin dans tous les cas de réduction de l'apport alimentaire par voie orale (comme dans le cas d'une maladie aiguë ou d'un jeûne) ou de pertes liquidiennes (comme dans le cas d'une maladie gastro-intestinale ou d'une exposition excessive à la chaleur); surveiller les patients en vue de déceler les signes et les symptômes d'atteinte rénale aiguë. En cas d'atteinte rénale aiguë, cesser rapidement l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin et instaurer un traitement.

Chlorhydrate de metformine

On sait que la metformine est en grande partie excrétée par les reins et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente en parallèle avec la gravité du dysfonctionnement rénal. Avant l'instauration du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin et pendant le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin, la fonction rénale devrait être évaluée pour vérifier qu'elle se situe dans la fourchette normale. Chez les personnes âgées, la dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin devrait être ajustée avec prudence afin d'établir la dose minimale requise pour obtenir un effet hypoglycémiant suffisant. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées.

Des précautions particulières doivent être prises lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de la mise en route d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant modifier la fonction rénale, entraîner une altération marquée des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale. Voir 9 Interactions médicamenteuses.

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés : Des examens d'imagerie avec injection intravasculaire de produits de contraste iodés (p. ex. urogramme intraveineux, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie avec produits de contraste) peuvent entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et ont été associés à l'installation d'une acidose

lactique chez des patients sous metformine. Voir 2 Contre-indications. Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration d'Auro-Dapagliflozin / Metformin au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Santé reproductive

Voir 2 Contre-indications, 7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Grossesse et 16 Toxicologie non clinique.

- **Fertilité**
  Il n'y a pas de données concernant l'effet de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine sur la fertilité humaine.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué pendant la grossesse. Voir 2 Contre-indications. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée pendant la grossesse avec dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine ou ses composants individuels; par conséquent, l'innocuité de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine pendant la grossesse n'est pas connue. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut cesser le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Dapagliflozine

Au cours de la période correspondant à la maturation rénale, qui a lieu au cours des deuxième et troisième trimestres chez l'humain, l'exposition maternelle à la dapagliflozine a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassinet et des tubules rénaux chez les petits dans des études effectuées chez le rat. Voir 16 Toxicologie non clinique.

Chlorhydrate de metformine

L'innocuité du chlorhydrate de metformine n'a pas été établie pendant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de la metformine pendant la grossesse. La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ou environ deux fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, la metformine est contre-indiquée pendant la grossesse. Voir 2 Contre-indications.

7.1.2 Allaitement

Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué durant l'allaitement. Voir 2 Contre-indications. Aucune étude n'a été effectuée avec dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine chez des animaux qui allaitent.

Dapagliflozine

Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de la dapagliflozine dans le lait. Une exposition directe et indirecte à la dapagliflozine chez de jeunes rats sevrés et à la fin de la gestation ont toutes deux été associées à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassinet et des tubules rénaux chez les petits, bien que les conséquences fonctionnelles à long terme de ces effets soient inconnues. Ces périodes d'exposition coïncident avec une période critique pour la maturation rénale chez le rat. Par conséquent, la dilatation du bassinet et des tubules rénaux associée à la dapagliflozine chez les jeunes rats pourrait indiquer qu'il existe un risque pour la maturation rénale chez l'humain, étant donné que celle-ci se poursuit durant les deux premières années de la vie. De plus, les effets négatifs sur le gain de poids corporel associés à l'exposition durant l'allaitement chez de jeunes rats sevrés laissent penser que la dapagliflozine devrait être évitée durant les deux premières années de la vie. Voir 16 Toxicologie non clinique.

Chlorhydrate de metformine

Chez des rates qui allaitent, les études montrent que la metformine est excrétée dans le lait et atteint des taux comparables à ceux observés chez les patients. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très petites quantités.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La metformine étant éliminée par les reins, Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale. Voir 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.

Dapagliflozine

Au total, selon les données groupées de 21 études contrôlées et à double insu portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la dapagliflozine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2, 2403 (26 %) des 9339 patients traités étaient âgés de 65 ans ou plus et 327 patients (3,5 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Après la prise en compte de la fonction rénale (TFGe), il n'y avait pas de preuves concluantes que l'âge constituait un facteur indépendant influençant l'efficacité. Aucun ajustement posologique n'est requis chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. Toutefois, chez les sujets âgés de 65 ans ou plus, une proportion plus élevée de patients traités par la dapagliflozine ont présenté des effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Les manifestations indésirables liées à une atteinte ou à une insuffisance rénales qui ont été les plus fréquemment rapportées chez les patients âgés de 65 ans ou plus, quel que soit le groupe de traitement, ont été une baisse de la clairance rénale de la créatinine, une atteinte rénale et une hausse de la créatininémie.

Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale. Voir 8 Effets indésirables.

Dans les études DAPA-HF et DAPA-CKD, l'innocuité était comparable chez les patients âgés de 65 ans et moins et chez ceux de plus de 65 ans. Dans l'étude DAPA-HF, 2714 patients (57 %) sur 4744 atteints d'ICFER étaient âgés de plus de 65 ans. Dans l'étude DAPA-CKD, 1818 patients (42 %) sur 4304 atteints de néphropathie chronique étaient âgés de plus de 65 ans.

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes; par ailleurs, d'autres rapports d'expérience clinique n'ont cerné aucune différence dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Une partie substantielle de la dose de metformine administrée est excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave. Voir 2 Contre-indications. Étant donné que le vieillissement est associé à un déclin de la fonction rénale, Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées et la fonction rénale doit faire l'objet d'une surveillance rigoureuse et régulière, car les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, *Acidose lactique* et 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire. Le traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin ne doit pas être instauré chez les patients âgés de plus de 80 ans, à moins que leur fonction rénale ne soit pas significativement réduite (voir 1.2 Gériatrie). Il faut choisir minutieusement la dose en se fondant sur une surveillance rigoureuse et régulière de la fonction rénale. La dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être ajustée avec prudence afin d'établir la dose minimale requise pour obtenir un effet hypoglycémiant suffisant et, en règle générale, les patients âgés ne devraient pas recevoir la dose maximale. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Aucune étude clinique n'a été effectuée sur les comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine. Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés dans des comprimés distincts. Voir 10.3 Pharmacocinétique.

Dapagliflozine

Études cliniques sur la dapagliflozine et le chlorhydrate de metformine en vue d'améliorer l'équilibre glycémique

La fréquence globale des manifestations indésirables dans un ensemble de patients ayant participé à huit études de courte durée contrôlées par placebo sur la dapagliflozine administrée en concomitance avec de la metformine était de 70 % chez les patients traités par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine, et de 60,3 % chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine, comparativement à 58,2 % chez les patients recevant un placebo et la metformine.

Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées pendant le traitement par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine (≥ 5 %) étaient les mycoses génitales chez la femme (9,4 %), la rhinopharyngite (6,3 %), les infections des voies urinaires (6,1 %), la diarrhée (5,9 %) et les céphalées (5,4 %). Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées pendant le traitement par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine (≥ 5 %) étaient les mycoses génitales chez la femme (9,3 %), les infections des voies urinaires (5,5 %) et la rhinopharyngite (5,2 %).

La proportion d'abandons de traitement en raison de manifestations indésirables chez les patients qui ont reçu de la dapagliflozine à 5 mg et de la metformine, et de la dapagliflozine à 10 mg et de la metformine a été de 2,0 % et 4,0 %, respectivement, comparativement à 3,3 % dans le groupe sous placebo et metformine. Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ayant entraîné l'abandon du traitement et qui ont été rapportées chez plus d'un sujet traité par la dapagliflozine à 5 mg et la metformine étaient la tuberculose pulmonaire et le prurit, qui ont chacun été signalés chez deux sujets (0,5 %). Les manifestations indésirables les plus fréquemment signalées ayant entraîné l'abandon du traitement (apparues chez au moins deux sujets) dans le groupe de traitement par la dapagliflozine à 10 mg et la metformine ont été la diminution de la clairance rénale de la créatinine (0,2 %), l'augmentation du taux sanguin de créatinine (0,2 %), le dysfonctionnement rénal (0,7 %) et les infections des voies urinaires (0,2 %).

Étude sur les issues cardiovasculaires avec la dapagliflozine (DECLARE-TIMI 58)

La fréquence globale des manifestations indésirables graves (MIG) dans DECLARE-TIMI 58 a été de 34,1 % dans le groupe sous dapagliflozine et de 36,2 % dans le groupe sous placebo. Les MIG qui ont été les plus souvent rapportées étaient les suivantes : angine de poitrine instable (2,8 % pour la dapagliflozine vs 2,8 % pour le placebo), infarctus aigu du myocarde (2,7 % vs 2,3 %) et pneumonie (1,9 % vs 2,1 %). L'arrêt du médicament à l'étude en raison d'une MI a été signalé chez 8,1 % et 6,9 % des patients dans le groupe sous dapagliflozine et dans le groupe sous placebo, respectivement. Les manifestations qui ont le plus fréquemment entraîné l'arrêt du traitement étaient les suivantes : infection des voies urinaires (0,5 % vs 0,3 %), balanoposthite (0,3 % vs < 0,1 %) et pollakiurie (0,2 % vs 0,2 %).

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés). Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique et 5 Surdose).

Effets gastro-intestinaux : Très fréquents (> 1/10) : Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent associés à l'emploi de la metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

Étant donné qu'une diarrhée et/ou des vomissements importants peuvent entraîner une déshydratation et une urémie prérénale, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine dans ces circonstances.

Chez les patients dont le diabète est stabilisé par la prise de metformine, les symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne devraient pas être attribués au traitement, sauf lorsqu'on a exclu une

maladie intercurrente ou une acidose lactique.

Effets sur les sens : Fréquents (≥ 1/100) : perturbation du goût, c.-à-d. goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : Les cas de réactions cutanées comme l'érythème, le prurit et l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients sous metformine en monothérapie ont présenté un taux sérique de vitamine B_{12} inférieur à la normale, sans relever de symptômes; par contre, le taux sérique d'acide folique n'avait pas diminué de façon significative. Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme. Cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune hausse de l'incidence de neuropathie n'a été observée.

D'après les données issues des essais cliniques et de la pharmacovigilance, une baisse ou une carence en vitamine B_{12} pendant la prise de metformine était fréquente. On recommande de tenir compte de la possibilité d'une telle étiologie en cas d'anémie mégaloblastique.

Effets hépatiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : On a signalé des cas d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui se sont résorbés après l'arrêt du traitement par metformine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Les données tirées d'un ensemble prédéfini de huit études de courte durée contrôlées par placebo sur la dapagliflozine administrée en concomitance avec de la metformine à libération immédiate ou à libération prolongée ont été utilisées pour évaluer l'innocuité. Ces données reflètent l'exposition de 1393 patients à la dapagliflozine et à la metformine (410 patients traités par 5 mg de dapagliflozine et la metformine, 983 patients traités par 10 mg de dapagliflozine et la metformine), pour une durée d'exposition moyenne globale de 158,7 jours (exposition de 159,6 jours à 5 mg de dapagliflozine et à la metformine, exposition de 158,3 jours à 10 mg de dapagliflozine et à la metformine).

Le tableau 2 présente les effets indésirables fréquents associés à l'utilisation de dapagliflozine et de metformine.

Tableau 2 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et la metformine et plus fréquemment que chez les patients sous metformine + placebo (période de traitement à double insu de courte durée de 24 semaines)

Organe ou système Manifestation indésirable	Pourcentage de patients		
	Ensemble de huit études contrôlées par placebo		
	Dapagliflozine à 5 mg + metformine N = 410	Dapagliflozine à 10 mg + metformine N = 983	Metformine + placebo N = 1185
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,9	1,9	1,6
Nausées	3,9	2,6	2,0
Diarrhée	5,9	4,2	5,6
Infections et infestations			
Grippe	4,1	2,6	2,4
Rhinopharyngite	6,3	5,2	5,9
Infection des voies urinaires[€]	6,1	5,5	3,6
Pharyngite	2,7	1,5	1,1
Mycose génitale – femmes[λ]	9,4	9,3	1,5
Mycose génitale – hommes[¥]	4,3	3,6	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,7	1,5	1,4
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Maux de dos	3,4	2,5	3,2
Troubles du système nerveux			
Céphalées	5,4	3,3	2,8
Étourdissements	3,2	1,8	2,2
Troubles rénaux et urinaires			
Dysurie	2,2	1,6	1,1
Augmentation des mictions[±]	2,4	2,6	1,4
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	3,2	1,4	1,9

€ Le terme infection des voies urinaires inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, urétrite, prostatite et pyélonéphrite.

λ Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les

femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, infection génitale, vulvovaginite, infection fongique génitale, candidose vulvovaginale, abcès vulvaire, candidose génitale et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : dapagliflozine à 5 mg = 223, dapagliflozine à 10 mg = 430, placebo = 534).

¥ Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à Candida, candidose génitale, infection génitale, posthite et balanoposthite (Nombre pour les hommes : dapagliflozine à 5 mg = 187, dapagliflozine à 10 mg = 553, placebo = 651).

± Le terme augmentation des mictions inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

Dapagliflozine

Trois grands groupes de patients ont été utilisés pour évaluer les effets indésirables de la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg par rapport à un agent de comparaison, deux groupes de patients qui ont participé aux études contrôlées par placebo et un plus vaste groupe de sujets qui ont participé aux études contrôlées par placebo et par agent actif. De plus, les effets indésirables ont été évalués avec la dapagliflozine à 10 mg par rapport au placebo dans une étude consacrée sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58).

Études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg : Le premier ensemble regroupait des patients de 12 études contrôlées par placebo d'une durée de 12 à 24 semaines. Dans quatre études, la dapagliflozine a été utilisée en monothérapie et dans huit études, comme traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond ou en traitement d'association avec la metformine. Ces données reflètent l'exposition de 2338 patients à la dapagliflozine, la durée moyenne d'exposition étant de 21 semaines. Les patients ont reçu un placebo (n = 1393), de la dapagliflozine à 5 mg (n = 1145) ou de la dapagliflozine à 10 mg (n = 1193) une fois par jour.

Groupe de 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg ont également été évaluées dans un plus vaste ensemble d'études contrôlées par placebo. Cet ensemble regroupait 13 études contrôlées par placebo, dont trois études sur la monothérapie, neuf études sur le traitement d'appoint à un traitement antidiabétique de fond et une étude sur une association initiale avec de la metformine. Dans le cadre de ces 13 études, 2360 patients ont été traités une fois par jour par la dapagliflozine à 10 mg, la durée moyenne d'exposition étant de 22 semaines.

Études contrôlées par placebo et par agent actif : Le troisième groupe de patients provenait de 21 études contrôlées par placebo et par agent actif qui ont été utilisées pour évaluer et présenter les données concernant les affections malignes et les résultats aux tests de la fonction hépatique. Dans ce groupe, 5936 patients ont été traités par la dapagliflozine et 3403 ont reçu un traitement par agent de comparaison (en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques).

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58) : L'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg, comme traitement d'appoint au traitement de référence, ont également été évaluées dans une étude consacrée sur les issues CV menée chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. Dans cette étude, 8574 patients ont reçu la dapagliflozine à 10 mg et 8569, un placebo pour une période moyenne d'exposition de 42 mois.

Les manifestations indésirables relevées dans l'analyse groupée des 12 études contrôlées par placebo qui ont été rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et qui sont survenues plus fréquemment que chez les patients sous placebo sont présentées au tableau 3.

Tableau 3 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 2 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et plus fréquemment que chez les patients sous placebo

Organe ou système Terme privilégié	Pourcentage de patients		
	Données groupées de 12 études contrôlées par placebo		
	Dapagliflozine à 5 mg N = 1145	Dapagliflozine à 10 mg N = 1193	Placebo N = 1393
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	2,2	1,9	1,5
Nausées	2,8	2,5	2,4
Infections et infestations			
Grippe	2,7	2,3	2,3
Rhinopharyngite	6,6	6,3	6,2
Mycose génitale – femmes[†]	8,4	6,9	1,5
Mycose génitale – hommes[‡]	2,8	2,7	0,3
Infection des voies urinaires[§]	5,7	4,3	3,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Dyslipidémie	2,1	2,5	1,5
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Maux de dos	3,1	4,2	3,2
Douleur aux extrémités	2,0	1,7	1,4
Troubles rénaux et urinaires			
Augmentation des mictions[¶]	2,9	3,8	1,7
Douleur à la miction	1,6	2,1	0,7

[†] Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les femmes : mycose vulvovaginale, infection vaginale, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, infection génitale, candidose génitale, infection fongique génitale, vulvite, infection des voies génito-urinaires, abcès vulvaire et vaginite bactérienne (Nombre pour les femmes : dapagliflozine à 5 mg = 581, dapagliflozine à 10 mg = 598, placebo = 677).

[‡] Le terme mycose génitale inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence chez les hommes : balanite, infection fongique génitale, balanite à Candida, candidose génitale, infection génitale

masculine, infection pénienne, balanoposthite, balanoposthite infectieuse, infection génitale, posthite (Nombre pour les hommes : dapagliflozine à 5 mg = 564, dapagliflozine à 10 mg= 595, placebo = 716).

§ Le terme infection des voies urinaires inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires à *Escherichia*, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite.

¶ Le terme augmentation des mictions inclut les termes privilégiés suivants, énumérés par ordre de fréquence : pollakiurie, polyurie, augmentation du débit urinaire.

D'autres manifestations indésirables observées chez ≥ 5 % des patients traités par la dapagliflozine et plus souvent que chez les patients du groupe placebo/agent de comparaison et rapportées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg sont décrites ci-dessous selon le schéma thérapeutique.

Tableau 4 Manifestations indésirables rapportées chez ≥ 5 % des patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo/agent de comparaison et signalées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg

Schéma thérapeutique	**Nombre (%) de patients**		
Manifestation indésirable (terme privilégié)	**Dapagliflozine à 5 mg**	**Dapagliflozine à 10 mg**	**Placebo/agent de comparaison**
Monothérapie	N = 132	N = 146	N = 75
Diarrhée	8 (6,1)	4 (2,7)	1 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (1,5)	9 (6,2)	1 (1,3)
Arthralgie	8 (6,1)	7 (4,8)	1 (1,3)
Céphalées	12 (9,1)	13 (8,9)	5 (6,7)
Appoint à la metformine	N = 137	N = 135	N = 137
Diarrhée	5 (3,6)	10 (7,4)	7 (5,1)
Céphalées	10 (7,3)	11 (8,1)	6 (4,4)
Appoint à la metformine comparativement au	Dapagliflozine (toute dose)		
glipizide	N = 406		N = 408
Céphalées	21 (5,2)		17 (4,2)

Description de certains effets indésirables[1]

Déplétion volémique et hypotension : Des effets liés à une déplétion volémique (entre autres, la déshydratation, l'hypovolémie, l'hypotension orthostatique et l'hypotension) ont été signalés chez 0,6 %, 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo lors des 12 essais de courte durée contrôlés par placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez ≤ 0,2 % des patients dans le cadre des 21 études contrôlées par placebo et par agent actif, et ils étaient également répartis entre la dapagliflozine à 10 mg et le traitement de comparaison.

[1]Selon l'évaluation médicale (incluant la plausibilité biologique/le mode d'action) des manifestations indésirables rapportées chez < 2 % des sujets dans l'ensemble de données groupées de 12 études contrôlées par placebo.

Les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 13,1 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 11,3 % chez les patients sous placebo pendant la période de traitement de 24 semaines. De plus, dans deux études menées chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'hypertension, les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 3,2 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 1,7 % des patients sous placebo dans les deux études pendant la période de traitement de 12 semaines.

Mycoses génitales : Des cas de mycose génitale ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,8 % (57/1193) et 0,9 % (12/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les mycoses ont été rapportées plus souvent chez les femmes (8,4 % [49/581] et 6,9 % [41/598] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 1,5 % [10/677] sous placebo) que chez les hommes (2,8 % [16/564] et 2,7 % [16/595] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 0,3 % [2/716] sous placebo). Les infections génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvovaginales chez les femmes et la balanite chez les hommes (voir le tableau 3).

Les patients qui avaient des antécédents de mycoses génitales récurrentes étaient plus susceptibles de présenter une infection génitale au cours de l'étude que les patients qui n'avaient pas ce genre d'antécédents (23,1 % [3/13], 25,0 % [3/12] et 10,0 % [1/10] contre 5,9 % [60/1013], 5,0 % [53/1053] et 0,8 % [10/1247] sous dapagliflozine à 5 mg, dapagliflozine à 10 mg et le placebo, respectivement).

Infections des voies urinaires : Des cas d'infection des voies urinaires (IVU) ont été rapportés chez 5,7 % (65/1145), 4,3 % (51/1193) et 3,7 % (52/1393) des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les femmes (9,6 % [56/581] et 7,7 % [46/598] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 6,6 % [45/677] sous placebo) que chez les hommes (1,6 % [9/564] et 0,8 % [5/595] sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement vs 1,0 % [7/716] sous placebo).

On a pu obtenir des données sur le traitement à long terme pour 9 des 13 études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg (la durée moyenne du traitement étant de 439,5 jours pour la dapagliflozine à 10 mg et de 419,0 jours pour le placebo). Des 174 patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ayant contracté une infection, 135 (77,6 %) en ont eu seulement une et 11 (6,3 %), trois ou plus. Des 121 patients sous placebo ayant contracté une infection, 94 (77,7 %) en ont eu seulement une et 12 (9,9 %), trois ou plus.

Dans l'ensemble des 13 études de courte durée contrôlées par placebo, les patients qui avaient des antécédents d'infection récurrente des voies urinaires étaient plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires (6,0 % [26/436] des patients ayant des antécédents d'infection et traités par la dapagliflozine à 10 mg et 5,9 % [24/407] des patients ayant des antécédents d'infection et recevant le placebo) au cours de l'étude que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents (4,4 % [84/1924] sous dapagliflozine à 10 mg et 3,0 % [57/1888] sous placebo).

Hypoglycémie : La fréquence des épisodes d'hypoglycémie dépendait du type de traitement de fond utilisé dans chaque étude (voir le tableau 5). Dans les études sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline, les taux d'hypoglycémie ont été plus élevés sous la dapagliflozine que sous

placebo. Voir 7 Mises en garde et précautions.

Tableau 5 Fréquence des épisodes majeurs* et mineurs† d'hypoglycémie dans les études contrôlées par placebo

	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Appoint à la metformine (24 semaines)	N = 137	N = 135	N = 137
Majeur, [n (%)]	0	0	0
Mineur, [n (%)]	2 (1,5)	1 (0,7)	0
Appoint à la metformine vs glipizide (témoin actif) (52 semaines)	-	N = 406	N = 408
Majeur, [n (%)]	-	0	3 (0,7)
Mineur, [n (%)]	-	7 (1,7)	147 (36,0)
Appoint à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines)	-	N = 109	N = 109
Majeur, [n (%)]	-	0	0
Mineur, [n (%)]	-	14 (12,8)	4 (3,7)
Appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine (24 semaines)	-	N = 225	N = 226
Majeur, [n (%)]	-	1 (0,4)	0
Mineur, [n (%)]	-	4 (1,8)	3 (1,3)
Appoint à l'insuline avec ou sans autre antidiabétique oral (24 semaines)‡	N = 212	N = 196	N = 197
Majeur, [n (%)]	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)
Mineur, [n (%)]	92 (43,4)	79 (40,3)	67 (34,0)
Étude sur les issues CV (exposition moyenne de 42 mois)§			
Tous les patients	-	**N = 8574**	**N = 8569**
Majeur, [n (%)]	-	58 (0,7)	83 (1,0)
Mineur, [n (%)]	-	Non colligée	Non colligée
Patients sous insulinothérapie	-	**N = 4177**	**N = 4606**
Majeur, [n (%)]	-	52 (1,2)	64 (1,4)

	Dapagliflozine à 5 mg	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Patients traités par une sulfonylurée	-	**N = 4118**	**N = 4521**
Majeur, [n (%)]	-	14 (0,3)	23 (0,5)

* Les épisodes majeurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques nécessitant une aide externe (tiers) en raison d'une altération grave de la conscience ou du comportement et caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3 mmol/L et un rétablissement rapide après l'administration de glucose ou de glucagon.

† Les épisodes mineurs d'hypoglycémie étaient définis comme des épisodes symptomatiques caractérisés par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L sans égard au besoin d'une aide externe ou par une glycémie capillaire ou plasmatique < 3,5 mmol/L asymptomatique qui ne répondait pas aux critères d'épisode majeur d'hypoglycémie.

§ Les patients recevaient un traitement au moment des épisodes.
Traitement d'appoint à la metformine : Dans les études sur la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine, on n'a rapporté aucun épisode majeur d'hypoglycémie. Dans ces études, la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie était semblable (< 5 %) dans tous les groupes, y compris les groupes placebo.

Dans une étude sur le traitement d'appoint à la metformine comparant la dapagliflozine au glipizide pendant une période allant jusqu'à 104 semaines, il y a eu trois (0,7 %) épisodes majeurs d'hypoglycémie chez les patients traités par le glipizide et la metformine et il n'y en a eu aucun chez les patients traités par la dapagliflozine et la metformine. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,5 % des patients traités par la dapagliflozine et la metformine et chez 42,4 % des patients traités par le glipizide et la metformine.

Traitement d'appoint à une metformine et à une sulfonylurée : Dans l'étude sur le traitement d'appoint à l'association de metformine et d'une sulfonylurée d'une durée allant jusqu'à 52 semaines, aucun épisode majeur d'hypoglycémie n'a été signalé. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 15,6 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg plus de la metformine et une sulfonylurée et chez 4,6 % des patients recevant le placebo plus de la metformine et une sulfonylurée.

Traitement d'appoint à la sitagliptine seule ou avec la metformine : Dans une étude sur la dapagliflozine à 10 mg en traitement d'appoint à la sitagliptine (avec ou sans metformine) d'une durée allant jusqu'à 48 semaines, un épisode majeur d'hypoglycémie a été rapporté chez un patient traité par la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine (sans metformine). Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été signalés chez 2,2 % et 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ou recevant un placebo en ajout à la sitagliptine (avec ou sans metformine), respectivement.

Traitement d'appoint à l'insuline : À la semaine 104, des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 1,4 %, 1,0 % et 0,5 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52,8 %, 53,1 % et 41,6 % des patients recevant respectivement la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg ou un placebo en traitement d'appoint à l'insuline. Dans deux autres études qui comprenaient également une forte proportion de patients recevant de l'insuline en traitement de fond (seule ou en

association avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux) (voir 14 Études cliniques), le taux d'épisodes mineurs d'hypoglycémie était également plus élevé chez les patients sous dapagliflozine à 10 mg que chez les patients sous placebo.

Étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) : Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 patients (0,7 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg et chez 83 patients (1,0 %) recevant un placebo. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 52 patients (1,2 %) traités par la dapagliflozine à 10 mg en appoint à l'insuline et chez

64 patients (1,4 %) recevant un placebo en appoint à l'insuline. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 14 patients (0,3 %) traités par la dapagliflozine en appoint à une sulfonylurée et chez 23 patients (0,5 %) recevant un placebo en appoint à une sulfonylurée. Des épisodes majeurs d'hypoglycémie menant à l'hospitalisation sont survenus chez 13 patients (0,2 %) traités par la dapagliflozine et chez 22 patients (0,3 %) recevant un placebo.

Patients présentant une insuffisance rénale : L'innocuité a également été évaluée dans une étude menée expressément auprès de patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe ≥ 30 à < 60 mL/min/1,73 m^2). À la semaine 52, la dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : -2,08 mL/min/1,73 m^2, dapagliflozine à 10 mg : -4,46 mL/min/1,73 m^2 et placebo : -2,58 mL/min/1,73 m^2). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : dapagliflozine à 5 mg : –1,71 mL/min/1,73 m^2, dapagliflozine à 10 mg : -3,50 mL/min/1,73 m^2 et placebo : -2,38 mL/min/1,73 m^2). Avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, ces réductions du TFGe étaient évidentes la première semaine, alors que chez les patients recevant le placebo, le TFGe amorçait un lent déclin continu jusqu'à la semaine 104.

Acidocétose diabétique : Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. Auro-Dapagliflozin / Metformin n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée (< 13,9 mmol/L (250 mg/dL). Voir 7 Mises en garde et précautions, Système endocrinien et métabolisme.

Étude sur les issues cardiovasculaires (DECLARE-TIMI 58)

L'étude DECLARE-TIMI 58 a été réalisée pour évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la dapagliflozine à 10 mg (n = 8574) vs le placebo (n = 8569) chez des patients adultes atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie cardiovasculaire établie. La durée moyenne d'exposition a été de 42 mois. Au total, il y a eu 30 623 années-patients d'exposition à la dapagliflozine. Les variables de l'évaluation de l'innocuité recueillies dans l'étude DECLARE-TIMI 58 comprenaient ce qui suit : manifestations indésirables graves (MIG), manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude (AME), événements CV, événements d'amputation, événements d'acidocétose diabétique et manifestations indésirables d'intérêt particulier. Les manifestations indésirables d'intérêt particulier étaient les suivantes : tumeurs malignes, manifestations hépatiques, épisodes majeurs d'hypoglycémie, fractures, manifestations rénales, symptômes de déplétion volémique, réactions d'hypersensibilité, infections des voies urinaires et infections génitales.

Des manifestations liées à la déplétion volémique ont été signalées chez 2,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,4 % des patients du groupe sous placebo. Des manifestations indésirables graves (MIG) liées à la déplétion volémique ont été rapportées chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,8 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients ayant un TFGe < 60 mL/min/1,73 m2 au départ, des MIG ont été rapportées chez 3,1 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 65 ans ou plus, des MIG ont été signalées chez 1,3 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une infection génitale et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez < 0,1 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection génitale sont apparues chez 2 patients (< 0,1 %) dans chacun des groupes sous dapagliflozine et sous placebo.

Des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 0,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,3 % des patients du groupe sous placebo. Chez les patients de 75 ans ou plus, des manifestations liées à une infection des voies urinaires et ayant entraîné l'arrêt du médicament à l'étude sont survenues chez 1,7 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 0,4 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG liées à une infection des voies urinaires sont apparues chez 2,0 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 1,4 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations confirmées d'acidocétose diabétique ont été signalées chez 27 patients (0,3 %) du groupe sous dapagliflozine à 10 mg et chez 12 patients (0,1 %) du groupe sous placebo (0,04 et 0,09 manifestation par 100 années-patients, respectivement). Les manifestations étaient réparties de manière égale pendant toute la durée de l'étude. Parmi les 27 patients du groupe sous dapagliflozine qui ont présenté une acidocétose diabétique, 22 recevaient de l'insuline en concomitance au moment de la manifestation.

Des manifestations rénales (p. ex. diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale, hausse de la créatininémie et diminution du taux de filtration glomérulaire) ont été signalées chez 4,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 6,1 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à une lésion rénale aiguë ont été signalées chez 1,5 % des patients du groupe sous dapagliflozine et chez 2,0 % des patients du groupe sous placebo. Des MIG de nature rénale sont survenues chez 0,9 % des patients du groupe sous dapagliflozine et 1,6 % des patients du groupe sous placebo.

Des manifestations liées à des fractures sont survenues chez 7,4 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous dapagliflozine et chez 5,8 % des patients de 75 ans ou plus du groupe sous placebo.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Trouble gastro-intestinal : sécheresse buccale

Examens : perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hypotension, soif Troubles rénaux et urinaires : diminution du taux de filtration glomérulaire, nycturie Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : prurit génital, prurit vulvovaginal

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Dapagliflozine

Augmentations de la créatininémie et du taux d'azote uréique sanguin et diminution du TFGe : Dans l'ensemble de données de 13 études contrôlées par placebo, chez les patients traités par la dapagliflozine, le TFGe moyen a diminué la première semaine, puis a augmenté pour ensuite revenir graduellement vers les valeurs de TFGe initiales à la semaine 24. Les variations de la créatininémie par rapport aux valeurs initiales concordaient avec celles du TFGe. La créatininémie moyenne a augmenté la première semaine pour ensuite diminuer puis revenir vers sa valeur initiale à la semaine 24. Il y a eu de faibles hausses de l'azote uréique sanguin. Les taux moyens d'azote uréique sanguin ont augmenté la première semaine et sont demeurés stables jusqu'aux semaines 24 et 102.

Tableau 6 Variation moyenne de la créatininémie et du TFGe aux semaines 1 et 24 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 1*		Semaine 24*	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Créatininémie, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) N = 1112	-0,71 (-0,008) N = 1057	1,68 (0,019) N = 1954	0,71 (0,008) N = 1844
TFGe, mL/min/1,73 m^2				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 N = 1102	0,490 N = 1048	-1,446 N = 1954	-0,665 N = 1844

* Ensemble de 13 études contrôlées par placebo.

Augmentations du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux d'hémoglobine moyens et des valeurs d'hématocrite moyennes par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à compter de la première semaine et elles se sont maintenues jusqu'à la semaine 16, où la différence moyenne maximale par rapport aux valeurs initiales a été observée. Les variations moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite par rapport aux valeurs initiales aux semaines 24 et 102 sont

présentées ci-dessous.

Tableau 7 Variation moyenne de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Hémoglobine, g/L (g/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	6,21 (0,621) N = 1934	-1,38 (-0,138) N = 1828	7,0 (0,70) N = 621	-2,1 (-0,21) N = 515
Hématocrite, %				
Variation moyenne par rapport au départ	2,30 N = 1908	-0,33 N = 1796	2,68 N = 616	-0,46 N = 510

* Ensemble de 13 études contrôlées par placebo.

** Ensemble de 9 études contrôlées par placebo.

À la semaine 24, des valeurs d'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement à 0,4 % des patients sous placebo. Les résultats ont été semblables durant les phases de courte et de longue durée (la majorité des patients ont été exposés au traitement pendant plus d'un an).

Augmentations du taux sérique de phosphore inorganique : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux sériques moyens de phosphore par rapport aux valeurs initiales ont été rapportées à la semaine 24 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients recevant le placebo. Des résultats similaires ont été observés à la semaine 102 (voir ci-dessous). Des proportions plus élevées de patients présentant une hyperphosphatémie notable ont été rapportées dans le groupe recevant la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo à la semaine 24 durant les phases de courte et de longue durée. La pertinence clinique de cette observation est inconnue.

Tableau 8 Variation moyenne du taux sérique de phosphore inorganique par rapport aux valeurs initiales et proportion de patients présentant une hyperphosphatémie aux semaines 24 et 102

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Taux sérique de phosphore inorganique, µmol/L (mg/dL)				
Variation moyenne par rapport au départ	42,0 (0,13) N = 1954	-12,9 (-0,04) N = 1844	38,7 (0,12) N = 627	6,5 (0,02) N = 522
Hyperphosphatémie†				
Proportion de patients	1,7 % N = 1178	0,7 % N = 1381	3,0 % N = 2001	1,6 % N = 1940

* Ensemble de 13 études contrôlées par placebo.

** Ensemble de 9 études contrôlées par placebo.

† Définie comme un taux ≥ 1,81 mmol/L (≥ 5,6 mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou ≥ 1,65 mmol/L (≥ 5,1 mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus.

Lipides : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des hausses des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL par rapport aux valeurs initiales ainsi que des diminutions des taux de triglycérides par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux semaines 24 et 102 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo (voir ci-dessous).

Tableau 9 Variations moyennes des paramètres lipidiques aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ Groupe de traitement	Semaine 24*		Semaine 102**	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
Variations moyennes en pourcentage par rapport aux valeurs initiales				
Cholestérol total	2,5 % N = 1851	0,0 % N = 1747	2,1 % N = 550	-1,5 % N = 446
Cholestérol HDL	6,0 % N = 1851	2,7 % N = 1748	6,6 % N = 549	2,1 % N = 447
Cholestérol LDL	2,9 % N = 1840	-1,0 % N = 1736	2,9 % N = 542	-2,2 % N = 442
Triglycérides	-2,7 % N = 1844	-0,7 % N = 1736	-1,8 % N = 545	-1,8 % N = 444

* Ensemble de 13 études contrôlées par placebo

** Ensemble de 9 études contrôlées par placebo.

Le rapport cholestérol LDL sur cholestérol HDL a diminué dans les deux groupes de traitement aux semaines 24 et 102.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B_{12}, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B_{12}. Voir 7 Mises en garde et précautions.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Chlorhydrate de metformine

Troubles hématologiques et du système lymphatique : Anémie hémolytique, parfois d'issue fatale.

Troubles gastro-intestinaux : Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : Anomalies aux tests de la fonction hépatique ou disparition de l'hépatite à l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, pancréatite.

Examens : Augmentation du taux sanguin d'acide lactique. Réduction du taux de thyrotropine chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée ou non traitée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec diminution des taux sériques durant l'utilisation de longue durée de metformine, diminution du poids, diminution de l'appétit. Hypomagnésémie liée à la diarrhée.

Troubles du système nerveux : Encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B_{12}.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire.

Dapagliflozine

Troubles génito-urinaires : Infections graves des voies urinaires; urosepsis et pyélonéphrite.

Troubles hépatiques/biliaires/pancréatiques : Pancréatite aiguë.

Infections et infestations : Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier). Voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil génito-urinaire.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Acidocétose diabétique.

Troubles rénaux et urinaires : Atteinte rénale aiguë, y compris insuffisance rénale aiguë.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Éruption cutanée (y compris éruption cutanée généralisée, éruption prurigineuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption pustuleuse et éruption vésiculeuse).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude pharmacocinétique sur des interactions médicamenteuses particulières n'a été effectuée avec dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine, même si de telles études ont été réalisées avec ses composants, la dapagliflozine et la metformine.

Dapagliflozine

Le métabolisme de la dapagliflozine fait principalement intervenir la glucuronoconjugaison dépendante de l'UGT1A9. Le métabolite majeur, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, n'est pas un inhibiteur du SGLT2.

Dans les études *in vitro*, la dapagliflozine et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont pas inhibé les isoenyzmes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 du système du cytochrome P450 (CYP) et n'ont pas stimulé les isoenzymes CYP 1A2, 2B6 ou 3A4. La dapagliflozine est un faible substrat de la glycoprotéine P (Pgp), un transporteur actif, et le 3-O-glucuronide de dapagliflozine est un substrat de l'OAT3, un autre transporteur actif. Ni la dapagliflozine ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine n'ont inhibé de manière significative la Pgp, l'OCT2, l'OAT1 ou l'OAT3, des transporteurs actifs. Dans l'ensemble, il est peu probable que la dapagliflozine altère les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments administrés en concomitance qui sont des substrats de la Pgp, de l'OCT2, de l'OAT1 ou de l'OAT3.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérés par la prise concomitante de metformine.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, de sorte que la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, par comparaison aux sulfonylurées, est moins grande.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du tabagisme, du régime alimentaire et de l'alcool sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas fait l'objet d'études particulières.

Il faut conseiller au patient qui reçoit Auro-Dapagliflozin / Metformin d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets de la metformine sur le métabolisme du lactate. Le risque d'acidose lactique est accru au cours d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Par conséquent, Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool. Voir 2 Contre-indications.

Les effets d'Auro-Dapagliflozin / Metformin sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, les patients devraient être avertis du risque élevé d'effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire, tels que les étourdissements orthostatiques, et du risque d'hypoglycémie lorsqu'Auro-Dapagliflozin / Metformin est utilisé comme traitement d'appoint à l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline.

9.4 Interactions médicament-médicament

Dapagliflozine

Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine

Dans les études menées chez des sujets sains, la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été altérée par les médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 10).

Tableau 10 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commen-taire clinique
		C_{max}	ASC[†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,932 (0,848; 1,024)	0,995 (0,945; 1,053)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	1,09 (1,00; 1,18)	1,03 (0,98; 1,08)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,958 (0,875; 1,049)	1,081 (1,031; 1,133)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,006 (0,921; 1,097)	0,989 (0,958; 1,020)	Aucun ajustement posologique requis
Voglibose (0,2 mg trois fois par jour)	10 mg	1,040 (0,899; 1,204)	1,009 (0,954; 1,067)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commen-taire clinique
		C_{max}	ASC†	
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	1,07 (1,04; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	1,080 (0,953; 1,222)	1,047 (0,991; 1,106)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,881 (0,796; 0,975)	1,024 (1,000; 1,049)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,978 (0,887; 1,078)	0,986 (0,957; 1,017)	Aucun ajustement posologique requis
Acide méfénamique (250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	1,13 (1,03; 1,24)	1,51 (1,44; 1,58)	Aucun ajustement posologique requis
Anti-infectieux				
Rifampine (600 mg une fois par jour pendant 6 jours)**	10 mg	0,931 (0,779; 1,112)	0,780 0,731; 0,832)	(Aucun ajustement posologique requis

* Dose unique, sauf indication contraire.

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** La quantité moyenne de glucose excrétée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration de la dapagliflozine seule (51 g) n'a pas été altérée de façon marquée lorsque la dapagliflozine a été administrée en concomitance avec la rifampine (45 g).

Effet de la dapagliflozine sur d'autres médicaments

Dans les études menées chez des sujets sains, comme il est décrit ci-dessous, la dapagliflozine n'a pas altéré la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance (voir le tableau 11).

Tableau 11 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commen-taire clinique
		C_{max}	ASC[†]	
Antidiabétiques oraux				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,953 (0,866;1,049)	1,001 (0,933;1,075)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	0,93 (0,75; 1,15)	1,00 (0,90; 1,13)	Aucun ajustement posologique requis
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,887 (0,807;0,974)	1,012 (0,985;1,040)	Aucun ajustement posologique requis
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,043 (0,905;1,201)	1,132 (0,996;1,287)	Aucun ajustement posologique requis
Autres médicaments				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	0,99 (0,95; 1,04)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)**	10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,132 (0,979;1,310)	1,132 (0,985;1,302)	Aucun ajustement posologique requis
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,938 (0,762;1,156)	1,046 (0,850;1,286)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,936 (0,816;1,073)	1,193 (1,018;1,399)	Aucun ajustement posologique requis
Antidiabétiques oraux				
Digoxine (0,25 mg)	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	0,990 (0,843; 1,162)	1,002 (0,860; 1,167)	Aucun ajustement posologique requis
Warfarine (25 mg)***	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	S-warfarine 1,030 (0,994; 1,124)	1,068 (1,002; 1,138)	Aucun ajustement posologique requis

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Commen-taire clinique
		C_{max}	ASC†	
		R-warfarine		
		1,057	1,079	
		(0,977;	(1,030;	
		1,145)	1,130)	

* Dose unique, sauf indication contraire.

SV Sans variation apparente; le rapport et l'IC à 90 % n'ont pas été calculés.

† ASC = ASC(INF) pour les médicaments administrés en une seule dose et ASC = ASC(TAU) pour les médicaments administrés en doses multiples.

** L'administration concomitante de dapagliflozine n'a pas altéré de manière significative les réponses pharmacodynamiques à l'état d'équilibre (excrétion urinaire de sodium, volume urinaire) au bumétanide chez les sujets sains.

*** La dapagliflozine n'a pas non plus altéré l'activité anticoagulante de la warfarine, mesurée par le temps de Quick (rapport international normalisé [RIN]).

Diurétiques : La dapagliflozine pourrait accroître l'effet diurétique des diurétiques de l'anse et augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. Voir 7 Mises en garde et précautions.

Lithium : L'utilisation concomitante d'Auro-Dapagliflozin / Metformin, ou d'autres inhibiteurs du SGLT2, et de lithium peut entraîner une réduction des concentrations sériques du lithium en raison d'une augmentation possible de sa clairance urinaire. Par conséquent, il faut surveiller plus fréquemment la concentration sérique du lithium lors de l'instauration d'un traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin ou en cas de modifications de la dose. Les patients doivent être orientés vers le professionnel de la santé qui leur prescrit le lithium afin de surveiller la concentration sérique de cette substance.

Chlorhydrate de metformine

Glyburide : Dans une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de glyburide n'a entraîné aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la metformine. On a observé des baisses très variables de l'ASC et de la C_{max} du glyburide. Le fait que l'étude portait sur l'administration d'une dose unique et le manque de corrélation entre les taux sanguins de glyburide et les effets pharmacodynamiques rendent la signification clinique de cette interaction incertaine.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une hausse de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des baisses respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC du

furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie terminale du furosémide a baissé de 32 %, sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des hausses respectives de 20 et de 9 % de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans modification du T_{max} et de la demi-vie de ce produit. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport dans les tubes urinifères. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier ont été observées. Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Par conséquent, il est recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'ajuster avec soin la dose de metformine ou de l'autre agent pris simultanément chez les patients qui prennent des agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale.

Anticoagulants : Une hausse de 20 % du taux d'élimination du phenprocoumon, un anticoagulant, a été signalée lorsque ce dernier est administré en concomitance avec la metformine. Par conséquent, les patients qui reçoivent du phenprocoumon ou d'autres anticoagulants antivitamine K devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque les deux types de médicaments sont administrés en concomitance. Dans de tels cas, une hausse importante du temps de Quick peut survenir à l'arrêt du traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin, entraînant ainsi une hausse du risque d'hémorragie.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande de surveiller la glycémie, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes. Voir 7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire. La posologie d'Auro-Dapagliflozin / Metformin doit être ajustée au besoin. Voir 4.1 Considérations posologiques, Lévothyroxine.

Autres médicaments : D'autres médicaments tendent à causer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques,

l'isoniazide et les bêta2-agonistes. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et la metformine afin de préserver l'équilibre glycémique.

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique en raison de leur capacité à diminuer la fonction rénale.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Dapagliflozine

En raison du mode d'action de la dapagliflozine, les patients qui prennent ce médicament auront un test de glycosurie positif.

La surveillance de l'équilibre glycémique par le dosage du 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) n'est pas recommandée étant donné que le 1,5-AG n'est pas fiable dans l'évaluation de l'équilibre glycémique chez les patients qui prennent des inhibiteurs du SGLT2. Il faut utiliser d'autres méthodes pour mesurer l'équilibre glycémique.

Chlorhydrate de metformine

Des épreuves d'imagerie avec injection de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients sous metformine. Voir 2 Contre-indications et 7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Auro-Dapagliflozin / Metformin associe deux agents antihyperglycémiants dotés de modes d'action complémentaires afin d'améliorer l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : la dapagliflozine, un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides.

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un inhibiteur réversible du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) qui améliore l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine (glycosurie).

Le SGLT2 est sélectivement exprimé dans le rein. Le SGLT2 est le principal transporteur responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire dans la circulation. La dapagliflozine améliore la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion de l'excédent de glucose dans l'urine. La quantité de glucose retirée par le rein par ce mécanisme dépend de la glycémie et du TFG. La dapagliflozine n'altère pas la production de glucose endogène normale en réponse à une hypoglycémie. La dapagliflozine agit indépendamment de la sécrétion d'insuline et de l'action de l'insuline.

L'excrétion de glucose dans l'urine (glycosurie) provoquée par la dapagliflozine est associée à une perte de calories et à une réduction du poids. L'inhibition du transport conjoint du glucose et du sodium par la dapagliflozine est également associée à une légère diurèse et à une natriurèse transitoire.

La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques et elle est plus de 1400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur responsable de l'absorption du glucose dans le tube digestif.

La valeur de Ki (constante d'inhibition) de la dapagliflozine pour le SGLT2 humain est de 0,2 nM; sa sélectivité à l'égard du SGLT2 est plus de 3000 fois plus élevée que pour le SGLT1 humain. La dapagliflozine est également hautement sélective pour le SGLT2 par rapport aux transporteurs de glucose par diffusion facilitée GLUT1, GLUT2 et GLUT4. Le principal métabolite humain de la dapagliflozine, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, est 2500 fois moins actif sur le SGLT2 et ne devrait pas exercer d'activité pharmacologique aux doses d'importance clinique. L'administration de la dapagliflozine par voie orale dans les modèles animaux normaux et diabétiques augmente l'excrétion de glucose dans l'urine et le volume urinaire. Dans les modèles animaux du diabète, la dapagliflozine réduit la glycémie et exerce des effets positifs sur la sensibilité à l'insuline et la préservation de la fonction des cellules bêta.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides produisant un effet antihyperglycémiant qui ne peut être observé que chez l'humain ou l'animal diabétique et seulement lorsqu'il y a sécrétion d'insuline. Aux doses thérapeutiques, la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée seule chez l'humain ou l'animal non diabétique, sauf si l'on emploie une dose presque létale. La metformine n'a aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Le mode d'action de la metformine n'est pas entièrement compris. On a émis l'hypothèse que la metformine potentialisait l'effet de l'insuline ou en augmentait l'effet sur les récepteurs périphériques. Cette sensibilité accrue semble découler d'une augmentation du nombre de récepteurs de l'insuline sur la membrane cellulaire.

10.2 Pharmacodynamie

Dapagliflozine

Une augmentation de la quantité de glucose excrétée dans l'urine a été observée chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 après l'administration de la dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour ont été excrétés dans l'urine (ce qui correspond à 280 kcal/jour) pendant 12 semaines à une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour chez des patients atteints de diabète de type 2. Ce taux d'élimination du glucose s'approchait du taux maximal d'excrétion du glucose observé

à une dose de 20 mg/jour de dapagliflozine. Des signes indiquant une excrétion soutenue du glucose ont été observés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion de glucose dans l'urine sous dapagliflozine a également entraîné une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire qui se sont maintenues jusqu'à 12 semaines et s'élevaient à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une faible hausse transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas liée à des changements des concentrations sériques de sodium.

L'excrétion d'acide urique dans l'urine a également été augmentée de manière transitoire (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une réduction de la concentration sérique d'acide urique. À 24 semaines, les réductions des concentrations sériques d'acide urique allaient de 18,3 à 48,3 µmol/L (0,33 mg/dL à 0,87 mg/dL).

Électrophysiologie cardiaque : Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo et témoin positif, avec répartition aléatoire et permutation, l'administration par voie orale de doses uniques de 20 et de 150 mg de dapagliflozine n'a pas été associée à des effets significatifs sur le plan clinique ou statistique sur l'intervalle QTc, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque chez des sujets en bonne santé (n = 36).

10.3 Pharmacocinétique

Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés dans des comprimés distincts chez des sujets sains à jeun ou non.

Les formes posologiques de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine (c.-à-d. 5 mg/850 mg et 5 mg/1000 mg de dapagliflozine/chlorhydrate de metformine) sont formulées de manière proportionnelle.

Absorption

Dapagliflozine

La dapagliflozine a été absorbée rapidement et efficacement après l'administration par voie orale et elle peut être administrée avec aliments. Les moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC_{τ} à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration quotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng*h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine (C_{max}) étaient habituellement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à des sujets à jeun. La C_{max} et l'ASC ont augmenté en proportion de la dose. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. Chez le sujet sain, les aliments ont un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la dapagliflozine. L'administration avec un repas riche en matières grasses a fait diminuer la C_{max} de la dapagliflozine dans une proportion allant jusqu'à 50 % et a allongé le T_{max} d'environ 1 heure, mais n'a pas altéré l'ASC comparativement à l'administration à jeun. Ces variations ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique.

Chlorhydrate de metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur 6 heures.

Distribution

Dapagliflozine

La dapagliflozine est liée à des protéines dans une proportion d'environ 91 %. La liaison aux protéines n'était pas altérée en présence de différents états pathologiques (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique).

Chlorhydrate de metformine

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment de distribution secondaire. Le volume de distribution moyen (Vd) est compris entre 63 et 276 litres.

Métabolisme

Dapagliflozine

La dapagliflozine est un C-glucoside, ce qui signifie que la composante aglycone est attachée au glucose par une liaison carbone-carbone, lui conférant ainsi une stabilité à l'égard des glucosidases. La demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique terminale moyenne de la dapagliflozine est de 12,9 heures après l'administration par voie orale d'une dose unique de 10 mg de dapagliflozine à des sujets en bonne santé. La dapagliflozine est largement métabolisée, principalement en 3-O-glucuronide de dapagliflozine, un métabolite inactif. Après l'administration d'une dose de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C, 61 % de la dose est retrouvée sous la forme de 3-O-glucuronide de dapagliflozine; ce dernier constituait le principal dérivé du médicament dans le plasma humain, représentant 42 % (d'après l'$ASC_{[0\text{-}12\ h]}$) de la radioactivité plasmatique totale, ce qui est comparable à la contribution de 39 % de la molécule mère. Selon l'ASC, aucun autre métabolite ne représentait plus de 5 % de la radioactivité plasmatique totale aux différents temps d'évaluation. Ni le 3-O-glucuronide de dapagliflozine ni les autres métabolites ne contribuent aux effets hypoglycémiants. La formation de 3-O-glucuronide de dapagliflozine fait intervenir l'UGT1A9, une enzyme présente dans le foie et les reins; le métabolisme par le cytochrome P constitue une voie mineure d'élimination chez l'humain.

Chlorhydrate de metformine

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre varie entre 1 et 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine. Voir 7 Mises en garde et précautions et 9 Interactions médicamenteuses.

L'action antihyperglycémiante de la metformine est probablement médiée par l'insuline. La metformine améliore le coefficient d'assimilation du glucose (K) et le coefficient d'efficacité de l'insuline.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez

le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une perte des réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense qui sous-tend la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine stimule également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénéthylbiguanide.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogenèse après sa stimulation par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogenèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'humain, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline, un effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

Élimination

Dapagliflozine

La dapagliflozine et ses métabolites sont principalement éliminés par excrétion urinaire; seule une fraction de dapagliflozine inférieure à 2 % est excrétée sous forme inchangée. Après l'administration de 50 mg de dapagliflozine marquée au ^{14}C, 96 % de la dose a été récupérée, soit 75 % dans l'urine et 21 % dans les fèces. Dans ce dernier cas, environ 15 % de la dose a été excrétée en tant que molécule mère.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée. La clairance urinaire du médicament est élevée, d'environ 450 mL/min. L'élimination initiale de metformine est rapide; la demi-vie varie entre 1,7 et 3 heures. La phase d'élimination terminale représentant environ 4 à 5 % de la dose absorbée est lente; la demi-vie est de 9 à 17 heures.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :**

  Dapagliflozine : La pharmacocinétique n'a pas été étudiée dans cette population de patients. L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

  Dapagliflozine : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de l'âge. L'effet de l'âge (sujets jeunes : ≥ 18 à < 40 ans [n = 105] et sujets âgés : ≥ 65 ans [n = 224]) a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population et comparé à la situation chez des patients âgés de ≥ 40 à < 65 ans en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. On a estimé que l'exposition générale moyenne à la dapagliflozine (ASC) était de 10,4 % moins élevée chez les patients jeunes que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 87,9 à 92,2 %) et de 25 % plus élevée chez les patients âgés que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 123 à 129 %). Ces différences dans l'exposition générale ont été considérées comme dénuées d'importance clinique.

  Chlorhydrate de metformine : Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes.

- **Sexe :**

  Dapagliflozine : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du sexe. Le sexe a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. On a estimé que l'ASC moyenne de la dapagliflozine chez les femmes (n = 619) dépassait de 22 % celle des hommes (n = 634) (IC à 90 % : 117 à 124).

- **Origine ethnique :**

  Dapagliflozine : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction de la race. La race (blanche, noire ou asiatique) a été évaluée à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. Les différences entre ces races au chapitre de l'exposition générale étaient faibles. Il n'y avait pas de différence dans l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine entre les sujets de race blanche (n = 1147) et les sujets asiatiques (n = 47) (IC à 90 % : 3,7 % plus faible, 1 % plus élevée). Comparativement aux sujets de race blanche, l'exposition générale moyenne estimative à la dapagliflozine était de 4,9 % inférieure chez les sujets de race noire (n = 43) (IC à 90 % : 7,7 % plus faible, 3,7 % plus faible).

  Chlorhydrate de metformine : Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate

de metformine selon la race n'a été effectuée.

- **Insuffisance hépatique :** Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique. Voir 2 Contre-indications.

  Dapagliflozine : Une étude de pharmacologie clinique portant sur une dose unique (10 mg) de dapagliflozine a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (classes A, B et C de Child-Pugh, respectivement) et des témoins sains appariés. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les patients présentant une insuffisance hépatique et les sujets sains. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 12 % et de 36 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient de 40 % et de 67 % supérieures, respectivement, à celles des témoins sains appariés.

  Chlorhydrate de metformine : Aucune étude de la pharmacocinétique de la metformine n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale :** Auro-Dapagliflozin / Metformin est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave en raison de la composante metformine et du risque d'acidose lactique. Voir 2 Contre-indications, 7 Mises en garde et précautions et 4 Posologie et administration.

  Dapagliflozine : À l'état d'équilibre (dapagliflozine à 20 mg une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (selon la clairance de l'iohexol) avaient une exposition générale moyenne à la dapagliflozine de 32 %, 60 % et 87 % plus élevée, respectivement, que les patients atteints de diabète de type 2 dont la fonction rénale était normale. Une exposition générale plus élevée à la dapagliflozine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale ne s'est pas traduite par une élimination rénale du glucose ou une excrétion cumulative totale de glucose proportionnellement plus élevées. L'élimination rénale du glucose et l'excrétion de glucose sur 24 heures étaient plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère. À l'état d'équilibre, l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures était très dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont été excrétés par les patients atteints de diabète de type 2 ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, respectivement. Aucune différence dans la liaison de la dapagliflozine aux protéines n'a été observée entre les groupes d'insuffisance rénale ou comparativement aux sujets sains. L'incidence de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connue.

- **Obésité :**

  Dapagliflozine : Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour la dapagliflozine en fonction du poids. Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients a permis d'estimer que l'exposition générale chez les sujets de poids corporel élevé (≥ 120 kg, n = 91) correspondait à 78,3 % (IC à 90 % : 78,2 à 83,2 %) de celle observée chez les sujets de référence ayant un poids corporel se situant entre 75 et 100 kg. On

ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de poids corporel élevé (≥ 120 kg) atteints de diabète de type 2.

Les sujets de faible poids corporel (< 50 kg) n'étaient pas bien représentés dans les études réalisées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisées dans l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, les expositions générales à la dapagliflozine ont été simulées avec un nombre élevé de sujets. On a estimé que les expositions générales moyennes simulées à la dapagliflozine étaient de 29 % plus élevées chez les sujets de faible poids corporel que chez les sujets du groupe de référence pour le poids corporel. À la lumière de ces observations, on ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg) atteints de diabète de type 2.

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).

12 Instructions particulières de manipulation du produit

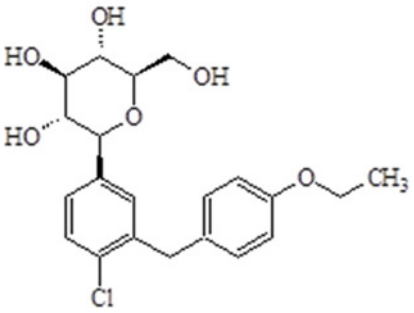
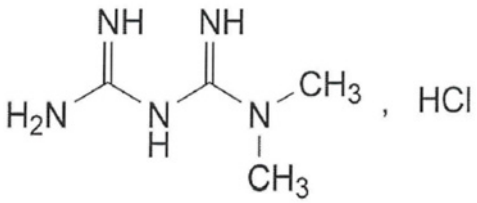
Garder hors de la vue et de la portée des enfants dans un lieu sûr.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :

dapagliflozine	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-ETHOXYBENZYL)-4-CHLOROPHENYL]-6-(HYDROXYMETHYL) TETRAHYDRO-2H-PYRAN-3,4,5-TRIOL	Chlorhydrate de 1, 1-diméthylbiguanide Ou Chlorhydrate de N, N-diméthyldiguanide
Formule moléculaire et masse moléculaire :	
$C_{21}H_{25}ClO_6$ 408,88 g / mol	$C_4H_{11}N_5$, HCl 165,63 g / mol
Formule développée :	
	
Propriétés physicochimiques :	
Poudre amorphe blanche à blanc cassé. Facilement soluble dans le méthanol et l'éther de méthyle et de tert-butyle ; pratiquement insoluble dans le n-heptane et l'eau.	Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche, hygroscopique. Facilement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol (95 %), pratiquement insoluble dans l'acétone, le chloroforme, le dichlorure de méthylène et l'éther.

14 Études cliniques

Aucune étude clinique n'a été menée sur comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine. Une étude de bioéquivalence à quadruple permutation a montré que la dapagliflozine et la metformine contenues dans les comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine avaient une biodisponibilité comparable à celle des deux composés administrés dans des comprimés distincts. Voir 10.3 Pharmacocinétique.

L'administration concomitante de dapagliflozine et de metformine a été étudiée chez des patients atteints de diabète de type 2 qui avaient un équilibre glycémique inadéquat sous metformine seule ou

en association avec l'insuline (voir le tableau 12).

Dans le programme de développement clinique de la dapagliflozine, comparativement au placebo ou au traitement témoin, le traitement par la dapagliflozine en association avec de la metformine, de la metformine et du glimépiride, de la metformine et de la sitagliptine ou de la metformine et de l'insuline a entraîné des améliorations cliniquement pertinentes et statistiquement significatives de la variation moyenne du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale après 2 heures (dans les cas où elle était mesurée) entre le début de l'étude et la semaine 24. Dans toutes les études, y compris les essais de prolongation, la réduction du taux d'HbA_{1c} estimative et ajustée pour tenir compte du placebo s'est maintenue jusqu'à 104 semaines. Des réductions du taux d'HbA_{1c} ont été observées dans différents sous-groupes, y compris ceux formés selon le sexe, l'âge, la race, la durée de la maladie et l'indice de masse corporelle (IMC) au départ. De plus, les patients traités par la dapagliflozine ont obtenu de plus fortes réductions du taux d'HbA_{1c} que les patients recevant un placebo ou le traitement témoin chez les sujets dont le taux d'HbA_{1c} initial était égal ou supérieur à 9 %.

Une vaste étude sur les issues CV (DECLARE-TIMI 58) a été réalisée pour évaluer l'effet de la dapagliflozine sur les issues CV chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie. Le traitement par la dapagliflozine à 10 mg une fois par jour a entraîné une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie CV établie.

14.1 Études cliniques par indication

Ajout à la metformine en traitement d'association

Plan des études

Tableau 12 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'ajout à la metformine en traitement d'association

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% H/F)
MB102014	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg/jour Voie orale, 24 semaines + 78 semaines	135 - 137/ 409/ 546 (CD)	53,9	Hommes : 53 % Femmes : 47 %

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% H/F)
D1690C00004	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par agent actif	2 groupes : dose de dapagliflozine ajustée de 2,5, 5 ou 10 mg ou dose de glipizide ajustée de 5, 10, ou 20 mg Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg Voie orale, 52 semaines + 52 semaines + 52 semaines	406 - 408/ 406/ 814 (CD)	58,4	Hommes : 55 Femmes : 45
D1691C00003	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	4 groupes : dapagliflozine à 2,5 mg 2 f.p.j., à 5 mg 2 f.p.j., à 10 mg 1 f.p.j. ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg/jour Voie orale, 16 semaines	99 - 101/ 298/ 399	57,7	Hommes : 45 Femmes : 55

CD = courte durée

Résultats des études

Ajout à la metformine en traitement d'association

Une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines a été réalisée pour évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine chez des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7 % et ≤ 10 %). Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 2 semaines sous placebo. Après cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu de la dapagliflozine à 2,5 mg, de la dapagliflozine à 5 mg, de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà.

Comme l'indique le tableau 13, des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel ont été observées par rapport au placebo à la semaine 24 avec la dapagliflozine à 10 mg et se sont maintenues à long terme.

Dapagliflozine deux fois par jour en traitement d'appoint à la metformine

Des patients atteints de diabète de type 2 dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % et ≤ 10 %) sous metformine en monothérapie ont été répartis au hasard dans cette étude contrôlée par placebo de 16 semaines visant à évaluer la dapagliflozine à 2,5 mg deux fois par jour et à 5 mg deux fois par jour comme traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la

metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après avoir terminé une période préliminaire à simple insu de 4 semaines sous placebo pour recevoir de la dapagliflozine à 5 mg, de la dapagliflozine à 2,5 mg ou un placebo deux fois par jour. Les résultats des études portant sur la dapagliflozine à 5 mg ou un placebo deux fois par jour sont résumés au tableau 13.

Tableau 13 Résultats des études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine en traitement d'association avec la metformine pendant une période allant jusqu'à 24 semaines

	Étude D1691C00003 (étude de 16 semaines)		Étude MB102014 (étude de 24 semaines)	
Critère d'évaluation de l'efficacité	**Dapagliflozine à 5 mg 2 f.p.j.+ metformine N = 99[†]**	**Placebo 2 f.p.j. + Metformine N = 101[†]**	**Dapagliflozine à 10 mg + metformine N = 135[†]**	**Placebo + metformine N = 137[†]**
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur de départ (moyenne)	7,79	7,94	7,92	8,11
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−0,65	−0,65	−0,84	−0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−0,35[§] (−0,52; −0,18)		−0,54[§] (−0,74; −0,34)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	38,2	21,4	40,6	25,9
Glycémie à jeun (mmol/L)				
Valeur de départ (moyenne)	8,63	8,77	8,7	9,2
Variation à la semaine 16/24 par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−1,42	−0,58	−1,3	−0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−0,85[§] (−1,19; −0,51)		−1,0[§] (−1,4; −0,6)	
Poids corporel (kg)				
Valeur de départ (moyenne)	93,62	88,82	86,28	87,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−2,74	−0,86	−2,86	−0,89
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−1,88[#] (−2,52; −1,24)		−1,97[§] (−2,63; −1,31)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Tous les patients répartis au hasard qui ont reçu au moins une dose de médicament à double insu au cours de la période de courte durée à double insu.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo + metformine.

¶ Valeur p < 0,05 vs placebo + metformine.

La variation absolue du poids corporel en kg a été analysée avec une valeur p nominale (valeur p < 0,001).

Ajout à la metformine en traitement d'association - Étude contrôlée par un agent actif, le glipizide

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c > 6,5 % et ≤ 10 %) ont été répartis au hasard dans une étude de non-infériorité à double insu et contrôlée par le glipizide d'une durée de 52 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement d'appoint à la metformine. Des patients qui recevaient de la metformine à une dose d'au moins 1500 mg par jour ont été répartis au hasard après une période préliminaire de 2 semaines sous placebo pour recevoir du glipizide ou de la dapagliflozine (5 mg ou 2,5 mg, respectivement) et dont la dose a été augmentée sur une période de 18 semaines jusqu'à l'effet glycémique optimal (glycémie à jeun < 110 mg/dL, < 6,1 mmol/L) ou jusqu'à la dose maximale (jusqu'à 20 mg de glipizide et jusqu'à 10 mg de dapagliflozine) tolérée par les patients. Par la suite, les doses sont demeurées constantes, à l'exception de réductions pour prévenir l'hypoglycémie.

À la fin de la période d'ajustement posologique, 87 % des patients traités par la dapagliflozine avaient reçu la dose maximale de l'étude (10 mg), comparativement à 73 % des patients traités avec le glipizide (20 mg). Comme l'indique le tableau 14, le traitement par la dapagliflozine a entrainé des réductions du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ semblables à celles observées avec le glipizide (la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes étant inférieure à la marge de non-infériorité prédéfinie de 0,35 %). Des réductions statistiquement significatives (p < 0,0001) du poids corporel ont été observées sous dapagliflozine comparativement au glipizide.

Tableau 14 Résultats à la semaine 52 (RADO*) d'une étude contrôlée par agent actif comparant la dapagliflozine au glipizide en traitement d'appoint à la metformine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine + metformine N = 400†	Glipizide + metformine N = 401†
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur de départ (moyenne)	7,69	7,74
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	−0,52	−0,52
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée‡)	0,00¶	
(IC à 95 %)	(−0,11; 0,11)	

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine + metformine N = 400[†]	Glipizide + metformine N = 401[†]
Poids corporel (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	88,44	87,60
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−3,22	1,44
Écart par rapport au glipizide + metformine (moyenne ajustée[‡])	−4,65[§]	
(IC à 95 %)	(−5,14; −4,17)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001.

¶ Non inférieur au glipizide + metformine.

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association

Plan de l'étude

Tableau 15 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur l'ajout à la metformine et à une sulfonylurée en traitement d'association

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% H/F)
D1693C 00005	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : metformine à ≥ 1500 mg et une sulfonylurée (à la dose maximale tolérée et à ≥ 50 % de la dose maximale recommandée) Voie orale, 24 semaines + 28 semaines	109/ 109/ 218 (CD)	61,0	Hommes : 49 % Femmes : 51 %

CD = courte durée

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10,5 %) ont participé à une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée. Des patients qui recevaient une dose stable de metformine (préparation à libération immédiate ou prolongée) de ≥ 1500 mg/jour plus la dose maximale tolérée, qui devait être au moins la moitié de la dose maximale, d'une sulfonylurée pendant au moins 8 semaines avant le recrutement ont été répartis au hasard pour

recevoir la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo après une période préliminaire de 8 semaines sous placebo. L'ajustement de la dose de la dapagliflozine ou de metformine n'était pas permis durant la période de traitement de 24 semaines. La réduction de la dose de sulfonylurée était permise pour prévenir l'hypoglycémie durant la période de traitement; aucune augmentation de la dose de sulfonylurée n'était autorisée.

Résultats de l'étude

Comme l'indique le tableau 16, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg en association avec la metformine et une sulfonylurée a procuré des réductions significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24, qui se sont maintenues à long terme. À la semaine 8, des variations statistiquement significatives de la tension artérielle systolique (TAS, mm Hg) de -4,0 et de -0,3 ont été observées sous la dapagliflozine à 10 mg et sous placebo, respectivement ($p < 0,05$) par rapport aux valeurs initiales.

Tableau 16 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la metformine et une sulfonylurée

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine + sulfonylurée N = 108[†]	Placebo + metformine + sulfonylurée N = 108[†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur de départ (moyenne)	8,08	8,24
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡, ‡‡])	−0,86	−0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡, ‡‡])	−0,69[§]	
(IC à 95 %)	(−0,89; −0,49)	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA_{1c} < 7 % ajusté par rapport au départ	31,8[§]	11,1
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur de départ (moyenne)	9,3	10,0
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée[‡])	−1,9	−0,04
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡])	−1,86[§]	
(IC à 95 %)	(−2,4; −1,3)	
Poids corporel (kg)		

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine + sulfonylurée N = 108[†]	Placebo + metformine + sulfonylurée N = 108[†]
Valeur de départ (moyenne)	88,57	90,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−2,65	−0,58
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−2,07[§] (−2,79; −1,35)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ selon un modèle d'analyse de la covariance.

‡‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ selon un modèle longitudinal de mesures répétées.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

Ajout à la sitagliptine en traitement d'association ou en association à la metformine

Plan de l'étude

Tableau 17 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'ajout à la sitagliptine en traitement d'association ou en association à la metformine

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (ans)	Sexe (% H/F)
D1690C00010	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo[6]	2 groupes : dapagliflozine à 10 mg ou placebo Traitement de fond : sitagliptine à 100 mg/jour (+/- metformine à ≥ 1500 mg) Voie orale, 24 semaines + 24 semaines	225 - 226/ 225/ 451 (CD)	55,0	Hommes : 55 % Femmes : 45 %

CD = courte durée

Au total, 452 patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c ≥ 7 % et ≤ 10 % au moment de la répartition aléatoire), qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur ou qui avaient été traités à l'admission avec la metformine ou la sitagliptine seule ou en association, ont participé à une étude contrôlée par placebo de 24 semaines suivie d'une période de prolongation de 24 semaines.

Les patients ont été stratifiés selon leur utilisation de metformine comme traitement de fond (≥ 1500

mg/jour) et ont été répartis au hasard dans chaque strate pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et la sitagliptine à 100 mg une fois par jour ou un placebo et la sitaglipitine à 100 mg une fois par jour. L'analyse de la strate traitée par la sitagliptine et la metformine (n = 113 patients recevant la dapagliflozine à 10 mg en association avec la sitagliptine et la metformine; n = 113 patients recevant un placebo en association avec la sitagliptine et la metformine) comptait 226 patients. On a procédé à une analyse des paramètres d'évaluation pour la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo pour la strate recevant la sitagliptine et la metformine.

Résultats de l'étude

Comme l'indique le tableau 18, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg pour la strate sitagliptine avec metformine a procuré des réductions statistiquement significatives ($p < 0,0001$) du taux d'HbA1c, de la glycémie à jeun et du poids corporel comparativement au placebo à la semaine 24.

Tableau 18 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec la sitagliptine et la metformine

Critère d'évaluation de l'efficacité	**Dapagliflozine à 10 mg + sitagliptine + metformine N = 113†**	**Placebo + sitagliptine + metformine N = 113†**
Taux d'HbA_{1c} (%)	N = 113	N = 113
Valeur de départ (moyenne)	7,80	7,87
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	−0,43	−0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	−0,40§ (−0,58; −0,23)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 112	N = 112
Valeur de départ (moyenne)	9,21	9,14
Variation par rapport au départ à la semaine 24 (moyenne ajustée‡)	−1,45	0,17
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	−1,62§ (−2,11; −1,13)	
Poids corporel (kg)	N = 113	N = 113
Valeur de départ (moyenne)	93,95	94,17
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	−2,35	−0,47
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	−1,87§ (−2,61; −1,13)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le médicament de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

Ajout à l'insuline en traitement d'association

Plan de l'étude

Tableau 19 Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur l'ajout à l'insuline en traitement d'association

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)*	Âge moyen (ans)	Sexe (% H/F)
D1690C00006	Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo[10]	4 groupes : dapagliflozine à 2,5, 5 ou 10 mg ou placebo Traitement de fond : insuline à ≥ 30 UI/jour ± 2 ADO au maximum Dans la phase de LD, augmentation forcée de la dose de dapagliflozine, passant de 5 à 10 mg Voie orale, 24 semaines + 24 semaines + 56 semaines	196 -212/ 610/ 807 (CD)	59,3	Hommes : 48 % Femmes : 52 %

ADO = antidiabétique oral; CD = courte durée; LD = longue durée

Des patients atteints de diabète de type 2 et dont l'équilibre glycémique était inadéquat (taux d'HbA1c ≥ 7,5 % et ≤ 10,5 %) ont été répartis au hasard dans une étude à double insu et contrôlée par placebo de 24 semaines visant à évaluer la dapagliflozine en traitement d'appoint à l'insuline. Les patients qui suivaient une insulinothérapie stable depuis au moins 8 semaines, avec une dose moyenne d'insuline injectable d'au moins 30 UI par jour, et qui recevaient au maximum deux antidiabétiques oraux ont été répartis au hasard après avoir participé à une période de recrutement de 2 semaines pour recevoir de la dapagliflozine à 2,5 mg, de la dapagliflozine à 5 mg ou de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo en plus de la dose d'insuline et des autres antidiabétiques oraux qu'ils recevaient, le cas échéant. Les patients ont été stratifiés selon la présence ou l'absence de traitement de fond par des antidiabétiques oraux. L'augmentation ou la diminution de la dose d'insuline n'était permise que pendant la phase de traitement chez les patients qui n'atteignaient pas des objectifs glycémiques précis. Les sujets prenant de la metformine devaient recevoir ≥ 1500 mg/jour.

Dans cette étude, 50 % des patients (n = 392) recevaient de l'insuline en monothérapie au départ, tandis que 50 % recevaient un ou deux antidiabétiques oraux en plus de l'insuline. De ces derniers, 80 % (n = 319) recevaient déjà de l'insuline et de la metformine en bithérapie comme traitement de fond. Le nombre de patients recevant d'autres associations d'antidiabétiques oraux était insuffisant aux fins d'évaluation. Par conséquent, l'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée. Dans l'ensemble de l'échantillon de patients, 48 % prenaient de l'insuline à doses variables et de l'insuline basale, 35 % prenaient de l'insuline à doses variables

seulement et 17 % prenaient de l'insuline basale. Environ 88 % des patients se sont rendus au terme de 24 semaines. À la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg a entraîné une réduction significative du taux d'HbA_{1c} et de la dose moyenne d'insuline ainsi qu'une réduction significative du poids corporel, comparativement au placebo (tableau 20; l'effet de la dapagliflozine sur le taux d'HbA_{1c} était semblable chez les patients des deux strates.

Résultats de l'étude

Tableau 20 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) sur la dapagliflozine en association avec de l'insuline avec ou sans un maximum de deux antidiabétiques oraux[§§]

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + insuline N = 194[†]	Placebo + insuline N = 193[†]
Taux d'HbA_{1c} (%)		
Valeur de départ (moyenne)	8,58	8,46
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−0,90	−0,30
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−0,60[§] (−0,74; −0,45)	
Glycémie à jeun (mmol/L)		
Valeur de départ (moyenne)	9,6	9,4
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−1,2	0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−1,4[§] (−1,9; −0,9)	
Poids corporel (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	94,63	94,21
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−1,67	0,02
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−1,68[§] (−2,19; −1,18)	

* RADO : report en aval de la dernière observation (avant le traitement de secours pour les patients qui en ont reçu).

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001 vs placebo.

§§ L'utilisation avec des associations d'antidiabétiques oraux autres que la metformine seule n'est pas indiquée.

Issues cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2

Plan de l'étude

L'étude DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) était une étude clinique internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et dictée par

les événements visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine par rapport à celui du placebo sur les issues CV lorsqu'ils sont ajoutés au traitement de fond actuel chez des patients atteints de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque CV ou une maladie CV établie. L'évaluation devait se faire en deux étapes. Premièrement, on a mesuré la non-infériorité entre la dapagliflozine et le placebo en rapport avec le principal critère d'évaluation de l'innocuité composé des décès d'origine CV, des cas d'infarctus du myocarde (IM) et des cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, qui sont appelés des événements cardiovasculaires majeurs (ECVM). Si une non-infériorité en rapport avec les ECVM était démontrée, l'étude testait ensuite en parallèle la supériorité en rapport avec les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, soit les ECVM et le critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire[2].

Tous les patients étaient atteints de diabète de type 2 et présentaient soit plusieurs facteurs de risque (au moins deux autres facteurs de risque CV [être âgé de ≥ 55 ans chez les hommes ou de ≥ 60 ans chez les femmes, et au moins un parmi les suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actuel]) sans n'avoir jamais subi d'événement CV au départ (prévention primaire), soit une maladie CV établie (prévention secondaire). L'étude DECLARE-TIMI 58 a été conçue de manière à assurer l'inclusion d'un large éventail de patients. Les traitements concomitants pour le diabète et l'athérosclérose pouvaient être ajustés à la discrétion des chercheurs, conformément à la norme de soins pour ces maladies.

Sur 17 160 patients répartis au hasard, 10 186 (59,4 %) n'avaient pas de maladie CV établie et 6974 (40,6 %) en avaient une. Au total, 8582 patients ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg et 8578, un placebo; les patients ont été suivis pendant une période moyenne de 4,1 ans. Dans l'étude, 98,5 % des sujets ont participé à celle-ci jusqu'à la fin, le statut vital de 99,3 % des sujets était connu, et 13 181 sujets (76,8 %) prenaient toujours le médicament à l'étude à la fin de celle-ci.

L'âge moyen des patients de l'étude était de 63,9 ans, 37,4 % étaient des femmes, 79,6 % étaient de race blanche, 3,5 % de race noire ou afro-américaine et 13,4 % étaient d'origine asiatique. Environ 46 % des patients traités par la dapagliflozine étaient âgés de 65 ans ou plus et 6,3 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Au total, 22,4 % étaient atteints de diabète depuis ≤ 5 ans et la durée moyenne du diabète était de 11,9 ans. Le taux moyen d'HbA_{1c} était de 8,3 % et l'IMC moyen se montait à 32,0 kg/m^2. Au départ, 10,0 % des patients avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque. Le TFGe moyen était de 85,2 mL/min/1,73 m^2, 7,4 % des patients avaient un TFGe < 60 mL/min/1,73 m^2 et 45,1 % avaient un TFGe ≥ 60 à < 90 mL/min/1,73 m^2. Au départ, 30,3 % des patients présentaient une microalbuminurie ou une macroalbuminurie (rapport albumine/créatinine urinaire ≥ 30 à ≤ 300 mg/g ou > 300 mg/g, respectivement). La plupart des patients (98,1 %) prenaient un ou plusieurs antidiabétiques au départ. Au total, 82,0 % des patients étaient traités par la metformine, 40,9 % par l'insuline, 42,7 % par une sulfonylurée, 16,8 % par un inhibiteur de la DPP-4 et 4,4 % par un agoniste des récepteurs du GLP-1. Environ 81,3 % des patients étaient traités par des inhibiteurs de l'ECA ou des ARA, 75,0 % par des statines, 61,1 % par des antiplaquettaires, 55,5 % par l'acide acétylsalicylique, 52,6 % par des bêta-bloquants, 34,9 % par des bloqueurs des canaux calciques, 22,0 % par des diurétiques thiazidiques et

[2] Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité peuvent être utilisés lorsque l'un ou l'autre de ces critères d'évaluation permet, par ses résultats favorables, de conclure à l'efficacité. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été évalués de façon indépendante et en parallèle. Pour limiter l'erreur de type 1, le risque α a été réparti entre les deux principaux critères d'évaluation.)

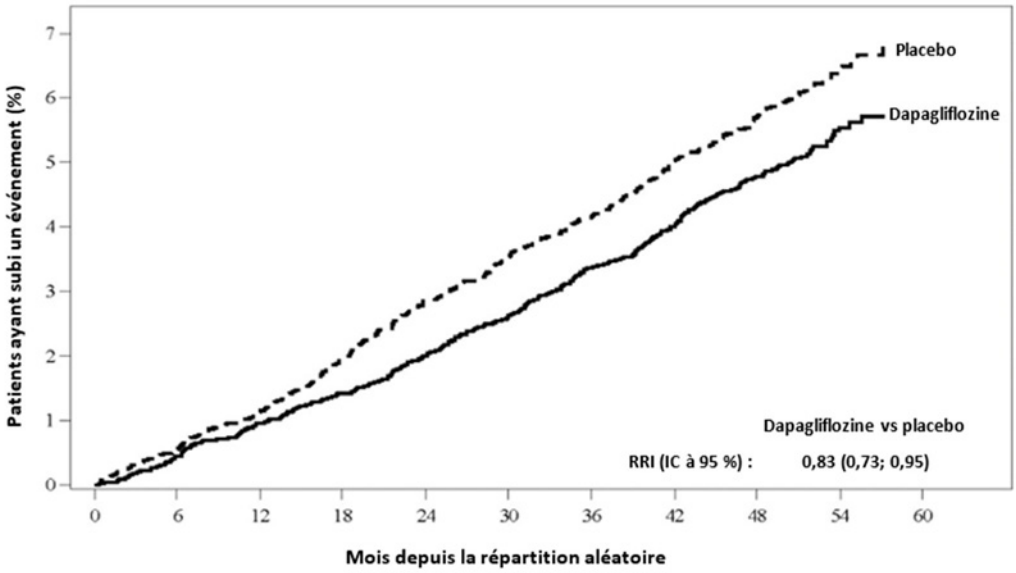
10,5 % par des diurétiques de l'anse.

Résultats de l'étude

Les résultats ont montré l'innocuité de la dapagliflozine sur le plan CV (évaluée selon une marge de non-infériorité de 1,3 par rapport au placebo pour le critère composé de décès d'origine CV, d'IM ou d'AVC ischémique [ECVM]; test unilatéral, $p < 0,001$).

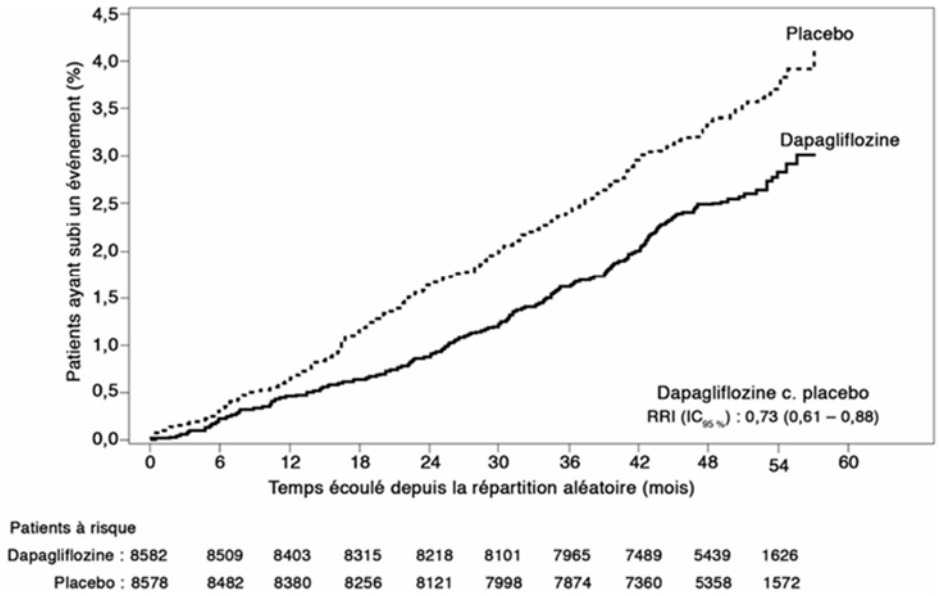
La dapagliflozine s'est révélée supérieure au placebo dans la réduction de l'incidence du principal critère d'évaluation composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine CV, correspondant à une réduction de 17 % du risque (RRI : 0,83 [IC à 95 % : 0,73; 0,95]; $p = 0,005$) (figure 1). Les analyses des composants individuels de ce critère indiquent que la différence dans l'effet du traitement était due aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RRI : 0,73 [IC à 95 % : 0,61; 0,88]) et qu'il n'y avait pas de différence claire dans les décès d'origine CV (RRI : 0,98 [IC à 95 % : 0,82; 1,17]) (figure 2).

Figure 1 **Temps écoulé avant la survenue d'un premier événement du critère composé des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des décès d'origine cardiovasculaire dans l'étude DECLARE-TIMI 58**



Le terme Patients à risque désigne le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés

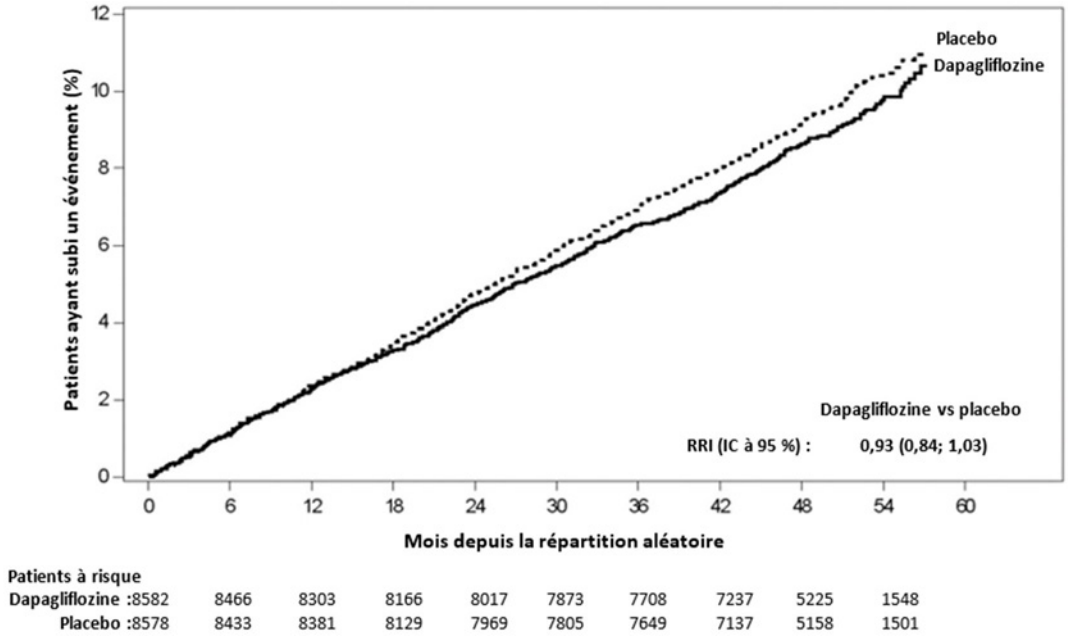
Figure 2 **Temps écoulé avant la survenue de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude DECLARE-TIMI 58**



Le terme *Patients à risque* désigne le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés

La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les ECVM (RRI = 0,93 [IC à 95 % : 0,84; 1,03]; p = 0,172) (figure 3, tableau 21). Les analyses des composants individuels des ECVM indiquent que l'incidence des IM était numériquement plus faible dans le groupe sous dapagliflozine que dans le groupe sous placebo (RRI = 0,89 [IC à 95 % : 0,77; 1,01]), sans aucune différence claire observée pour les décès d'origine CV ou les AVC ischémiques.

Figure 3 Temps écoulé avant la survenue d'un premier ECVM dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Le terme *Patients à risque* désigne le nombre de patients à risque au début de la période. IC = intervalle de confiance, RRI = rapport des risques instantanés

Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés (temps écoulé avant la survenue de la première diminution du TFGe confirmée et soutenue, néphropathie terminale, décès d'origine rénale ou CV) et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

Tableau 21 Effets du traitement sur les critères d'évaluation composés* et leurs composants dans l'étude DECLARE

	Patients ayant subi un événement, n (%)			
Critère d'évaluation de l'efficacité	**Dapagliflozine à 10 mg N = 8582**	**Placebo N = 8578**	**RRI (IC à 95 %)†**	**Valeur p‡**
Critère composé : hospitalisation pour IC, décès d'origine CV	417 (4,9)	496 (5,8)	0,83 (0,73; 0,95)	0,005
Hospitalisation pour IC§	212 (2,5)	286 (3,3)	0,73 (0,61; 0,88)	< 0,001
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Critère composé : décès d'origine CV, IM ou AVC ischémique	756 (8,8)	803 (9,4)	0,93 (0,84; 1,03)	0,172

	Patients ayant subi un événement, n (%)			
Critère d'évaluation de l'efficacité	**Dapagliflozine à 10 mg N = 8582**	**Placebo N = 8578**	**RRI (IC à 95 %)†**	**Valeur p‡**
Décès d'origine CV§	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 (0,82; 1,17)	0,830
Infarctus du myocarde§	393 (4,6)	441 (5,1)	0,89 (0,77; 1,01)	0,080
AVC ischémique§	235 (2,7)	231 (2,7)	1,01 (0,84; 1,21)	0,916
Critère d'évaluation rénal composé§§	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 (0,67; 0,87)	
Mortalité toutes causes confondues	529 (6,2)	570 (6,6)	0,93 (0,82; 1,04)	

N = nombre de patients; IC à 95 % = intervalle de confiance à 95 %; hospitalisation pour IC = hospitalisation pour insuffisance cardiaque; CV = cardiovasculaire; IM = infarctus du myocarde; TFGe = taux de filtration glomérulaire estimé ; RRI = rapport des risques instantanés; AVC = accident vasculaire cérébral;

* Ensemble d'analyse intégral.

† Le RRI, l'IC et les valeurs p pour chaque paramètre d'efficacité calculés au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox (test de Wald) évaluant le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement, stratifié selon la valeur initiale du risque CV et la présence ou l'absence d'hématurie. Les modalités de traitement étaient prises en compte dans ce modèle.

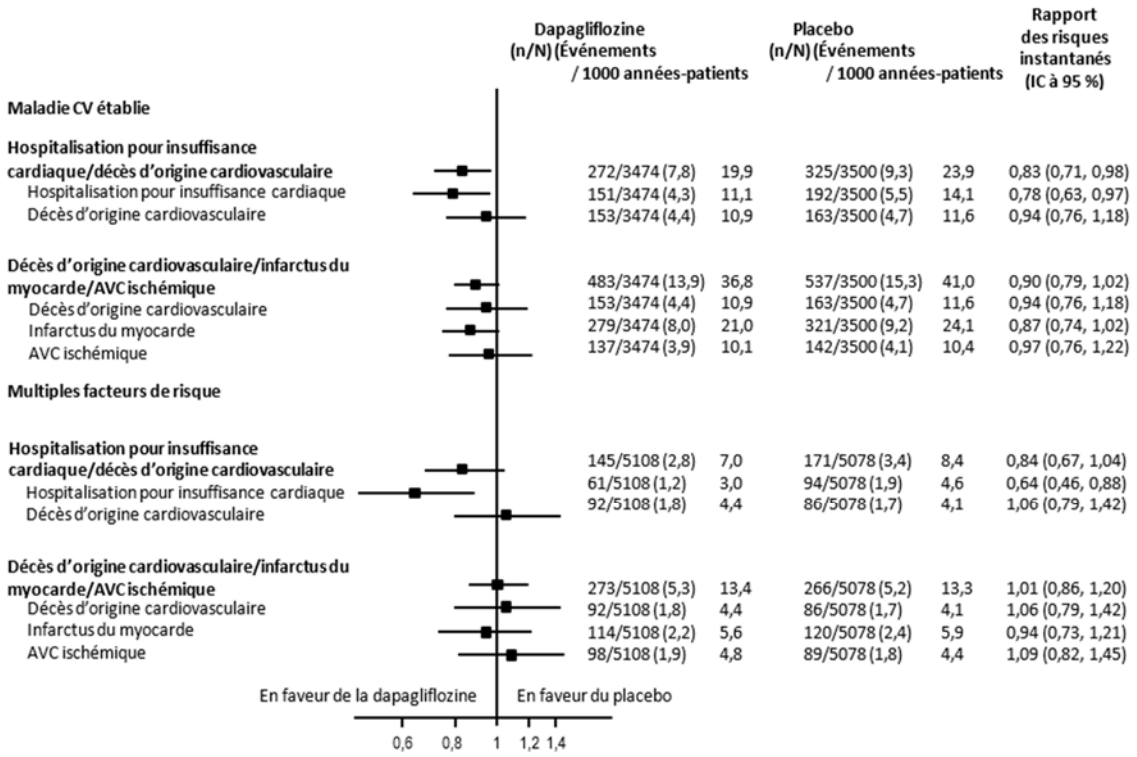
‡ La supériorité par rapport au placebo à l'égard de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou du décès d'origine CV et la supériorité par rapport au placebo à l'égard des ECVM ont été vérifiées en parallèle à la suite de la procédure de test fermé au niveau α = 0,0231 (valeur bilatérale). Étant donné que le critère composé de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et du décès d'origine CV était statistiquement significatif, la valeur α complète a été reprise pour vérifier les ECVM au niveau α = 0,0462 (valeur bilatérale). Étant donné que les ECVM n'étaient pas statistiquement significatifs, les critères d'évaluation secondaires rénaux composés et la mortalité toutes causes confondues n'ont pas été inclus dans les analyses de confirmation.

§ Les composants des critères d'évaluation composés étaient des variables exploratoires.

§§ Diminution confirmée et soutenue de ≥ 40 % du TFGe jusqu'à < 60 mL/min/1,73 m^2, néphropathie terminale (dialyse ≥ 90 jours ou transplantation rénale, diminution confirmée et soutenue du TFGe < 15 mL/min/1,73 m^2), décès d'origine rénale ou CV.

Les patients de l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été stratifiés selon la catégorie de risque CV (facteurs de risque CV ou maladie CV établie). Le bienfait de la dapagliflozine par rapport au placebo dans la réduction du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été observé chez des patients atteints ou non d'une maladie CV établie (figure 4) et ce bienfait a également été observé dans les principaux sous-groupes formés selon l'âge (> 65 ans et ≥ 65 ans, et < 75 ans et ≥ 75 ans), le sexe, la fonction rénale (TFGe) et la région. On observe une tendance associée à un effet de la dapagliflozine sur les ECVM chez les patients présentant une maladie CV établie au départ et à des résultats neutres chez les patients ayant des facteurs de risque CV (figure 4).

Figure 4 Issues cardiovasculaires chez les patients atteints ou non d'une maladie CV établie dans l'étude DECLARE-TIMI 58



Le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement a été analysé au moyen d'un modèle de risques proportionnels de Cox.
IC = intervalle de confiance

Utilisation chez des patients atteints de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires

Plan des études

Dans deux études contrôlées par placebo de 24 semaines suivies d'une période de prolongation de 80 semaines, 1876 patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire ont été répartis au hasard pour recevoir la dapagliflozine à 10 mg (N = 935) ou un placebo (N = 941).

Les patients présentaient une maladie cardiovasculaire établie et un équilibre glycémique inadéquat (taux d'HbA_{1c} ≥ 7,0 % et ≤ 10,0 %), malgré un traitement stable par des antidiabétiques oraux et/ou de l'insuline. Quatre-vingt-seize pour cent des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg étaient atteints d'hypertension au départ et les événements cardiovasculaires admissibles les plus fréquents étaient la coronaropathie (76 %) et l'AVC (20 %). Environ 19 % des patients ont reçu des diurétiques de l'anse pendant les études et 14 % présentaient une insuffisance cardiaque congestive (classe III de la NYHA chez 1 %). Environ 37 % des patients ont reçu de la metformine et un antidiabétique oral additionnel (sulfonylurée, thiazolidinedione, inhibiteur de la DPP-4 ou autre antidiabétique oral avec ou sans insuline au début de l'étude), 38 % ont reçu de l'insuline et au moins un antidiabétique oral et 18 % ont reçu de l'insuline seule.

Résultats des études

Dans les deux études, à la semaine 24, la dapagliflozine à 10 mg a produit une amélioration significative du taux d'HbA_{1c} comparativement au placebo (tableau 22). Des réductions significatives du poids corporel et de la TAS en position assise ont également été observées chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo. Dans les deux études, les réductions du taux d'HbA_{1c} et du poids corporel se sont généralement maintenues jusqu'aux semaines 52 et 104.

Tableau 22 Résultats à la semaine 24 (RADO*) de deux études contrôlées par placebo comparant la dapagliflozine à un placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire

	Étude D1690C00018		**Étude D1690C00019**	
Critère d'évaluation de l'efficacité	**Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel N = 455†**	**Placebo + traitement habituel N = 459†**	**Dapagliflozine à 10 mg + traitement habituel N = 480†**	**Placebo + traitement habituel N = 482†**
Taux d'HbA_{1c} (%)				
Valeur de départ (moyenne)	8,18	8,08	8,04	8,07
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée‡)	−0,38	0,08	−0,33	0,07
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée‡) (IC à 95 %)	−0,46§ (−0,56; −0,37)		−0,40§ (−0,50; −0,30)	
Poids corporel (kg)				
Valeur de départ (moyenne)	92,63	93,59	94,53	93,22
Variation par rapport au départ (valeur ajustée en %‡)	−2,56	−0,30	−2,53	−0,61
Écart par rapport au placebo (valeur ajustée en %‡) (IC à 95 %)	−2,27§ (−2,64; −1,89)		−1,93§ (−2,31; −1,54)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

§ Valeur p < 0,0001.

Tension artérielle

À la semaine 24, dans 11 études cliniques, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg a réduit la tension artérielle systolique corrigée selon le placebo en moyenne de -1,3 à -5,3 mm Hg par rapport au départ dans toutes les études portant sur la monothérapie et toutes les études contrôlées par placebo sur les traitements d'association.

Densité minérale osseuse et composition corporelle des patients atteints de diabète de type 2[3]

Une étude de 24 semaines effectuée chez 182 sujets diabétiques et dans laquelle la composition corporelle a été évaluée par absorptiométrie à rayons X en biénergie (DEXA) a montré des réductions sous dapagliflozine à 10 mg + metformine comparativement au placebo + metformine du poids corporel et de la masse grasse plutôt qu'une diminution de la masse maigre ou une perte liquidienne; une interaction importante a été constatée entre le sexe et la perte de poids, celle-ci étant plus marquée chez les hommes que chez les femmes.

Comparativement au traitement par le placebo + metformine, le traitement par la dapagliflozine à 10 mg + metformine a été associé à une diminution numérique du tissu adipeux viscéral (voir le tableau 23).

Dans une prolongation de cette étude jusqu'à la semaine 102, aucune variation de la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire, le col du fémur ou la hanche totale n'a été observée dans l'un ou l'autre groupe de traitement (diminution moyenne < 0,5 % par rapport au départ dans toutes les régions anatomiques).

[3]Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité peuvent être utilisés lorsque l'un ou l'autre de ces critères d'évaluation permet, par ses résultats favorables, de conclure à l'efficacité. Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans l'étude DECLARE-TIMI 58 ont été évalués de façon indépendante et en parallèle. Pour limiter l'erreur de type 1, le risque α a été réparti entre les deux principaux critères d'évaluation.)

Tableau 23 Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 24 semaines (RADO*) de la dapagliflozine en association avec de la metformine sur le poids corporel chez des sujets atteints de diabète de type 2 dont la maladie n'était pas adéquatement maîtrisée par la metformine

Critère d'évaluation de l'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg + metformine N = 89[†]	Placebo + metformine N = 91[†]
Poids corporel total (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	92,06	90,91
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	89,06	90,01
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−2,96	−0,88
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−2,08[β] (−2,84; −1,31)	
Sexe		
Hommes	N = 49	N = 51
Valeur de départ (moyenne)	98,09	95,89
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	94,40	95,01
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−3,56	−0,80
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−2,76[§] (−3,78; −1,74)	
Femmes	N = 40	N = 40
Valeur de départ (moyenne)	84,68	84,56
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	82,52	83,63
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−2,28	−1,06
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−1,22[§] (−2,36; −0,08)	
Masse grasse du corps (kg)		
Valeur de départ (moyenne)	33,56	33,08
Valeur moyenne à la semaine 24 (RADO)	31,29	32,32
Variation par rapport au départ (moyenne ajustée[‡])	−2,22	−0,74
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée[‡]) (IC à 95 %)	−1,48[β] (−2,22; −0,74)	

* RADO : report en aval de la dernière observation.

† Patients répartis au hasard et traités chez qui l'efficacité a été évaluée au départ et au moins une fois par la suite.

‡ Moyennes des moindres carrés corrigées en fonction de la valeur de départ.

β Valeur p < 0,0001.

§ Valeur p < 0,0481.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence orale à double insu, randomisée, à deux traitements, à dose unique et croisée des comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin 5 mg/1000 mg (Auro Pharma Inc.) et des comprimés [Pr]XIGDUO® 5 mg/1000 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez 48 sujets humains adultes en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 48 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants:

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Dapagliflozine (1 X 5 mg de dapagliflozine / 1 000 mg de metformine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Réference[2]	% Rapport de moyenne géométrique	intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h / mL)	298,6 308,9 (27,1)	296,2 304,4 (24,4)	100,8	98,5-103,2
ASC_I (ng·h / mL)	312,3 322,8 (26,6)	310,1 318,6 (24,5)	100,7	98,4-103,1
C_{max} (ng / mL)	69,2 73,4 (42,1)	67,7 69,9 (27,9)	102,2	94,6-110,4
T_{max}[3] (h)	2,0 (0,5 – 3,0)	2,3 (0,5 – 4,0)		
$t_{1/2}$[4] (h)	7,4 (52,9)	7,4 (44,8)		

1 Comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine), 5 mg / 1000 mg (Auro Pharma Inc.)

2 Comprimés [Pr]XIGDUO® (dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté / chlorhydrate de metformine), 5 mg / 1000 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

3 Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

4 Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) uniquement

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Metformine (1 X 5 mg de dapagliflozine / 1 000 mg de metformine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test[1]	Réference[2]	% Rapport de moyenne géométrique	intervalle de confiance à 90 %
ASC_T (ng·h / mL)	14740,5 15363,2 (27,9)	14362,8 14779,8 (23,7)	102,6	97,5 – 108,1
ASC_I (ng·h / mL)	14950,6 15567,7 (27,6)	14604,8 15022,8 (23,5)	102,4	97,3 – 107,7
C_{max} (ng / mL)	2471,2 2598,1 (31,6)	2311,8 2379,7 (25,2)	106,9	100,6 – 113,6
T_{max}[3] (h)	1,5 (0,7 – 4,0)	2,0 (1,0 – 4,0)		
$t_{1/2}$[4] (h)	4,9 (37,7)	5,2 (57,7)		

1 Comprimés Auro-Dapagliflozin / Metformin (dapagliflozine/chlorhydrate de metformine), 5 mg / 1000 mg (Auro Pharma Inc.)

2 Comprimés [Pr]XIGDUO® (dapagliflozine sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté / chlorhydrate de metformine), 5 mg / 1000 mg (AstraZeneca Canada Inc.)

3 Exprimé en tant que médiane (fourchette) uniquement.

4 Exprimé en moyenne arithmétique (% CV) uniquement

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées

Dapagliflozine et chlorhydrate de metformine

Une étude de trois mois sur la toxicité de doses orales répétées a été effectuée chez le rat avec l'association à dose fixe de dapagliflozine et de metformine. Aucune toxicité n'a été observée à des expositions (ASC) de 52 et 1,4 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) pour la dapagliflozine et la metformine, respectivement. Les résultats non cliniques concordent avec ceux des études menées sur la dapagliflozine et la metformine administrées séparément.

Dapagliflozine

La dapagliflozine s'est révélée d'une faible toxicité aiguë. Les doses létales minimales de dapagliflozine après l'administration orale d'une dose unique étaient de 750 mg/kg chez le rat et de 3000 mg/kg chez la souris.

La dapagliflozine a été bien tolérée lorsqu'elle a été administrée par voie orale à des rats pendant une période allant jusqu'à six mois à des doses ≤ 25 mg/kg/jour (jusqu'à 340 fois l'exposition humaine [ASC] à la dose maximale recommandée chez les humains [DMRH] de 10 mg/jour, entraînant une ASC de 0,465 µg.h/mL), et à des chiens pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des doses ≤ 120 mg/kg/jour (jusqu'à 3300 fois l'exposition à la DMRH). Chez le rat, des lésions rénales (principalement dilatation des tubules corticaux, dilatation des tubules médullaires, dégénérescence, nécrose, minéralisation et hyperplasie réactive et exacerbation de la néphropathie évolutive chronique), une formation accrue d'os trabéculaire et une minéralisation des tissus (associée à l'augmentation de la calcémie) ont été observées à de fortes expositions (≥ 2100 fois la DMRH). Malgré une exposition ≥ 3200 fois l'exposition humaine à la DMRH, aucune toxicité limitant la dose ni effet toxique sur les organes cibles n'ont été mis en évidence dans l'étude de 12 mois chez le chien.

Génotoxicité

Dapagliflozine

La dapagliflozine a donné des résultats négatifs dans le test de mutagénicité d'Ames et des résultats positifs dans des tests de clastogénicité *in vitro*, mais seulement après activation par la fraction S9 et à des concentrations ≥ 100 µg/mL. La dapagliflozine s'est révélée non clastogène *in vivo* dans une série d'études évaluant la formation de micronoyaux ou la réparation de l'ADN chez des rats à des multiples d'exposition > 2100 fois l'exposition humaine à la DMRH. Ces études, ainsi que le fait qu'aucune tumeur n'a été observée dans les études sur le pouvoir cancérogène chez le rat et la souris, appuient la conclusion que la dapagliflozine ne présente pas de risque de génotoxicité chez les humains.

Chlorhydrate de metformine

La metformine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène selon les tests *in vitro* suivants : test d'Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris) ou test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris ont également été négatifs.

Cancérogénicité

Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat à l'une ou l'autre des doses évaluées dans des études de cancérogénicité de 2 ans. Chez la souris, les doses orales étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et chez le rat, elles étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Les plus fortes doses étudiées chez les souris étaient équivalentes à des multiples d'exposition mesurée par l'ASC d'environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Dans une étude sur l'initiation et la promotion de tumeurs de la vessie d'une durée de 6 mois réalisée chez des rats traités par la dapagliflozine (7 fois la DMRH), les résultats ont montré que la dapagliflozine n'entre en jeu ni dans la promotion ni dans la progression du cancer de la vessie.

Chlorhydrate de metformine

Des études de cancérogénicité de longue durée ont été effectuées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses pouvant atteindre 900 mg/kg/jour et 1500 mg/kg/jour respectivement. Dans les deux cas, ces doses sont environ quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain de metformine, soit 2000 mg, selon les comparaisons des surfaces corporelles. Aucun signe de cancérogénicité liée à la metformine n'a été observé chez les rats mâles et femelles. De même, le pouvoir tumorigène de la metformine semblait être nul chez les rats mâles. En revanche, une incidence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été relevée chez les rates recevant 900 mg/kg/jour.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Dapagliflozine

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, la dapagliflozine n'a eu aucun effet sur l'accouplement, la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les mâles ou les femelles traités aux multiples d'exposition allant jusqu'à 998 fois et 1708 fois la DMRH chez les mâles et les femelles, respectivement.

Dans une étude du développement prénatal et postnatal, des rates ont été traitées du 6e jour de gestation au 21e jour de lactation avec 1, 15 ou 75 mg/kg/jour et les petits ont été indirectement exposés au médicament *in utero* et tout au long de la lactation. Une incidence ou une gravité accrues de la dilatation du bassinet rénal ont été observées chez la progéniture adulte de mères traitées, à la dose de 75 mg/kg/jour (exposition à la dapagliflozine des mères et des petits correspondant respectivement à 1415 fois et 137 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). Une diminution liée à la dose du poids des petits a été observée aux doses ≥ 15 mg/kg/jour (exposition des petits correspondant à au moins 29 fois les valeurs chez les humains à la DMRH). La toxicité maternelle n'était évidente qu'à 75 mg/kg/jour et se limitait à une baisse transitoire du poids corporel et de l'alimentation au début de l'administration. La dose sans effet nocif observable (DSNEO) sur le développement était de 1 mg/kg/jour (exposition maternelle correspondant à 19 fois la valeur chez les humains à la DMRH).

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée pendant des intervalles coïncidant avec les principales périodes de l'organogenèse chez chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou développementale n'a été observée chez le lapin jusqu'à la dose la plus forte de 180 mg/kg/jour (184 fois la DMRH). Chez le rat, la dapagliflozine n'a pas été tératogène à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour (1441 fois la DMRH). Les doses ≥ 150 mg/kg/jour (≥ 2344 fois la DMRH) ont été associées à une toxicité maternelle et développementale. La toxicité développementale comprenait une baisse du poids corporel des fœtus, une hausse de la létalité embryofœtale et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales et des modifications du squelette. Les malformations comprenaient des malformations des grands vaisseaux, des côtes et corps vertébraux soudés, et une duplication des manubriums et des centres sternaux. Les modifications étaient principalement des réductions de l'ossification.

Chlorhydrate de metformine

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été altérée par la metformine administrée à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ce qui représente environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain pour la metformine selon les comparaisons des surfaces corporelles.

La metformine ne s’est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à une exposition d’environ deux (rat) et six (lapin) fois la dose quotidienne maximale recommandée de 2000 mg chez l’humain selon les comparaisons des surfaces corporelles. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine.

Toxicité juvénile

Dapagliflozine

Dans une étude sur la toxicité chez de jeunes animaux, lorsque la dapagliflozine a été administrée directement à partir du 21e jour de la période postnatale (J21PN) jusqu’au J90PN à des doses de 1, 15 ou 75 mg/kg/jour, des cas d’augmentation du poids des reins et de dilatation du bassinet et des tubules rénaux ont été signalés à toutes les doses; à la plus faible dose évaluée, l’exposition des jeunes animaux était ≥ 15 fois la DMRH. La dilatation du bassinet et des tubules rénaux observée chez les jeunes animaux ne s’est pas entièrement résorbée durant la période de rétablissement d’environ un mois.

17 Monographies de référence

1. Comprimés ^{Pr}XIGDUO®, 5 mg / 850 mg, 5 mg / 1000 mg, n^{o} de contrôle 303840, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (2026-04-01)

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]Auro-Dapagliflozin / Metformin

Comprimés de dapagliflozine et de chlorhydrate de metformine

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Auro-Dapagliflozin / Metformin**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'Auro**-Dapagliflozin / Metformin**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les «mises en garde et précautions importantes»

Acidose lactique :

- Auro-Dapagliflozin / Metformin contient de la metformine et peut provoquer une acidose lactique. Il s'agit d'un trouble grave qui se caractérise par une trop grande quantité d'acide lactique dans votre corps. Celle-ci peut entraîner la mort. Le risque d'acidose lactique est plus élevé si :
  - vous avez des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques, notamment une insuffisance cardiaque;
  - vous buvez beaucoup d'alcool. Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin;
  - vous êtes âgé de 80 ans ou plus.
- **Cessez immédiatement de prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin** et communiquez avec votre professionnel de la santé si vous présentez l'un des symptômes suivants :
  - Malaise, difficulté à respirer, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs à l'estomac ou aux muscles, fatigue extrême, faiblesse, sensation d'avoir froid, tension artérielle basse ou battements cardiaques lents ou irréguliers.
- Auro-Dapagliflozin / Metformin peut également provoquer de la diarrhée, des nausées, des maux d'estomac, des ballonnements, des gaz ou une perte d'appétit. Si l'un de ces effets secondaires réapparaît alors que vous prenez la même dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin pendant plusieurs jours ou semaines, prévenez votre professionnel de la santé sans tarder. Ces symptômes peuvent être une conséquence de l'acidose lactique.
- L'acidose lactique doit être traitée en milieu hospitalier. Votre professionnel de la santé décidera des meilleures options de traitement pour vous.

Acidocétose diabétique :

- L'acidocétose diabétique peut survenir pendant que vous prenez Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Il s'agit d'un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et nécessiter une hospitalisation en urgence. Certains cas d'acidocétose diabétique ont entraîné le décès. L'acidocétose diabétique peut survenir chez des patients diabétiques ayant une glycémie normale ou élevée.

- L'acidocétose diabétique se manifeste par une production accrue d'acides dans le sang appelés cétones. Elle survient parce que votre corps n'a pas assez d'insuline.
- Obtenez des soins médicaux et **cessez immédiatement de prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin** si vous présentez l'un des symptômes suivants (même si votre glycémie est normale) :
  - difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.
- N'utilisez pas Auro-Dapagliflozin / Metformin si vous :
  - présentez une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose diabétique;
  - êtes atteint de diabète de type 1.

À quoi sert Auro-Dapagliflozin / Metformin :

Auro-Dapagliflozin / Metformin est utilisé de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice pour :

- maîtriser le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2. Auro-Dapagliflozin / Metformin peut être utilisé chez les patients qui prennent :
  - de la dapagliflozine et de la metformine en comprimés séparés, ou
  - de la dapagliflozine, de la metformine et une sulfonylurée, ou
  - de la dapagliflozine, de la metformine et de la sitagliptine, ou
  - de la dapagliflozine, de la metformine et de l'insuline.

Comment fonctionne Auro-Dapagliflozin / Metformin :

Auro-Dapagliflozin / Metformin contient de la dapagliflozine et du chlorhydrate de metformine.

- La dapagliflozine élimine l'excès de sucre de l'organisme dans l'urine.
- La metformine aide l'organisme à mieux répondre à l'insuline qu'il produit naturellement. Elle aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie et à diminuer la quantité de sucre passant de l'intestin à la circulation sanguine.

Les ingrédients d'Auro-Dapagliflozin / Metformin sont :

Ingrédients médicinaux : dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) et chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux :

Lactose monohydraté, Hydroxypropylcellulose et stéarate de magnésium

Pour 5mg / 850mg, le pelliculage contient : Opadry AMB II Film de revêtement barrière à l'humidité haute performance 88A570010 Beige.

Pour 5mg / 1 000mg, le pelliculage contient : Opadry AMB II Film de revêtement barrière à l'humidité haute performance 88A520050 Jaune.

Auro-Dapagliflozin / Metformin se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimé :

- 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 850 mg de chlorhydrate de metformine
- 5 mg de dapagliflozine (sous forme de propanediol de dapagliflozine monohydraté) / 1000 mg de chlorhydrate de metformine

N'utilisez pas Auro-Dapagliflozin / Metformin dans les cas suivants :

- Si vous êtes atteint d'un diabète instable ou insulinodépendant (type 1).
- Si vous avez ou avez déjà eu une acidose métabolique (notamment une acidocétose diabétique ou une acidocétose, avec ou sans coma).
- Si vous avez déjà eu une acidose lactique (trop grande quantité d'acide dans le sang).
- Si vous avez ou avez déjà eu des problèmes graves aux reins ou au foie, ou êtes sous dialyse.
- Si vous consommez de grandes quantités d'alcool de façon régulière ou des quantités excessives sur de courtes périodes.
- Si vous devez subir un examen d'imagerie comportant l'injection de colorants (de substances de contraste iodées).
- Si vous présentez des problèmes graves de circulation sanguine ou des problèmes cardiaques qui peuvent provoquer une hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang).
- Si vous présentez des facteurs de stress et avez une infection grave, ou présentez un traumatisme.
- Si vous êtes sur le point de subir une opération ou récupérez d'une opération.
- Si vous présentez une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau) ou êtes en état de choc.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la dapagliflozine, au chlorhydrate de metformine ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants de son contenant.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Auro-Dapagliflozin / Metformin, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous êtes plus à risque de présenter une acidocétose diabétique, entre autres, si :
    - vous êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs ;

- vous suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides ;
- vous jeûnez depuis un certain temps ;
- vous devez subir une intervention nécessitant de longues périodes de jeûne ;
- vous mangez moins, ou avez apporté un changement à votre alimentation ;
- vous consommez de l'alcool en grande quantité ;
- vous avez ou avez eu des troubles du pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas ;
- vous serez hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie grave. Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Discutez avec lui pour déterminer à quel moment vous devrez cesser de prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin et à quel moment vous pourrez recommencer à le prendre ;
- votre dose d'insuline a soudainement été réduite ;
- vous avez des antécédents d'acidocétose diabétique.

- Si vous avez plus de 65 ans.
- Si vous avez des antécédents ou avez déjà eu des problèmes au foie ou aux reins.
- Si vous avez des problèmes d'estomac.
- Si vous avez des problèmes hormonaux (liés aux glandes surrénales [se trouvant sur le dessus de vos reins] ou à l'hypophyse [se trouvant dans votre cerveau]).
- Si vous avez un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).
- Si vous avez de faibles taux de vitamine B_{12} ou d'acide folique.
- Si vous avez une tension artérielle basse.
- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (comme une insuffisance cardiaque, une crise cardiaque ou une maladie cardiaque).
- Si vous prenez des médicaments pour diminuer votre tension artérielle, y compris des diurétiques, c'est-à-dire une pilule qui élimine l'eau. La prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque de déshydratation.
- Si vous prenez des médicaments pour abaisser votre glycémie. La prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin en même temps que l'un de ces médicaments peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).
- Si vous avez des antécédents d'infections à levures du vagin ou du pénis.
- Si vous avez des antécédents d'infections des voies urinaires.
- Si vous avez subi récemment un accident vasculaire cérébral.
- Si vous êtes déshydraté.

- Si vous devez subir des examens radiologiques ou d'imagerie.
- Si vous êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale N'A PAS été vérifiée.
- Si vous avez eu une réaction allergique à d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2.
- Si vous avez ou pensez avoir certaines maladies mitochondriales, particulièrement le syndrome MELAS (*Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes* [encéphalomyopathie mitochondriale accompagnée d'une acidose lactique et d'épisodes ressemblant à des accidents vasculaires cérébraux]) et le syndrome MIDD (*Maternally Inherited Diabetes and Deafness* [diabète avec surdité de transmission maternelle]) (maladies transmises à la naissance affectant la mitochondrie). Chez ces patients, la prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin augmente le risque d'acidose lactique et peut entraîner une aggravation de la maladie mitochondriale.

Autres mises en garde :

Auro-Dapagliflozin / Metformin peut causer des effets secondaires graves, notamment ce qui suit :

- **Taux de vitamine B_{12}** : L'emploi d'Auro-Dapagliflozin / Metformin peut provoquer une baisse de votre taux de vitamine B_{12}. Cela pourrait entraîner une neuropathie périphérique (lésions aux nerfs) ou une anémie (faible taux de globules rouges).
- **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)** : Auro-Dapagliflozin / Metformin provoque rarement une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) par lui-même. L'hypoglycémie peut survenir si :
  - vous prenez d'autres médicaments pour diminuer le taux de sucre dans le sang. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose d'insuline ou de tout autre médicament antidiabétique durant votre traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Ceci est pour vous aider à maintenir votre taux de sucre dans le sang dans les limites de la normale pendant votre traitement ;
  - vous ne mangez pas suffisamment ;
  - vous consommez de l'alcool ;
  - vous avez des problèmes hormonaux (liés aux glandes surrénales ou à l'hypophyse) ou des problèmes au foie.
- **Problèmes de thyroïde (hypothyroïdisme) :** Avisez votre professionnel de la santé si vous avez des problèmes de thyroïde ou si vous êtes traité par la lévothyroxine (un médicament utilisé pour traiter les problèmes de thyroïde). Votre professionnel de la santé surveillera l'état de votre thyroïde.
- **Infections à levures :** Auro-Dapagliflozin / Metformin augmente votre risque de présenter une infection à levures du vagin ou du pénis, en particulier si vous avez déjà eu des infections à levures par le passé.
- **Infection des voies urinaires, y compris un urosepsis :** L'urosepsis est une infection grave qui se propage à partir des voies urinaires vers le reste de l'organisme. C'est un problème de santé grave

qui peut mettre la vie en danger s'il n'est pas traité. Si vous présentez des signes d'urosepsis, cessez sans tarder de prendre ou de recevoir Auro-Dapagliflozin / Metformin et obtenez immédiatement des soins médicaux.

- **Gangrène de Fournier :** Il s'agit d'une infection grave des tissus mous entourant l'aine. De rares cas de gangrène de Fournier ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par un inhibiteur du SGLT2, comme Auro-Dapagliflozin / Metformin. C'est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger. Si vous présentez des signes de gangrène de Fournier, cessez sans tarder de prendre ou de recevoir Auro-Dapagliflozin / Metformin et obtenez immédiatement des soins médicaux.

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-après pour obtenir plus d'information sur les effets secondaires susmentionnés et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement :

- N'utilisez pas Auro-Dapagliflozin / Metformin si vous êtes enceinte.
- Avisez immédiatement votre professionnel de la santé si vous envisagez de devenir enceinte ou si vous pensez l'être pendant votre traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. On ignore si Auro-Dapagliflozin / Metformin est nocif pour l'enfant à naître.
- N'allaitez pas pendant que vous prenez Auro-Dapagliflozin / Metformin. On ignore si Auro-Dapagliflozin / Metformin est excrété dans le lait maternel. Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez allaiter.

Enfants et adolescents : Auro-Dapagliflozin / Metformin ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés de plus de 65 ans : Vous ne devez pas prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin si vous avez plus de 80 ans, à moins que certains examens soient effectués pour vérifier la santé de vos reins. Il faut utiliser Auro-Dapagliflozin / Metformin avec précaution à mesure que le patient vieillit étant donné que les personnes plus âgées sont plus susceptibles d'avoir des problèmes rénaux. Il est possible que votre professionnel de la santé veuille faire certaines analyses pour vérifier la santé de vos reins.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Avant d'accomplir des tâches nécessitant de la vigilance, attendez de connaître votre réaction au traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin. Vous pourriez avoir des étourdissements ou des vertiges ou encore vous évanouir, particulièrement si Auro-Dapagliflozin / Metformin est utilisé en association avec de l'insuline ou d'autres médicaments antidiabétiques.

Aggravation d'une maladie mitochondriale existante comme le syndrome MELAS et le syndrome MIDD : Avisez votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes tels que convulsions, réduction des capacités mentales (trous de mémoire, difficulté à se concentrer, difficulté à trouver ses mots ou à suivre une conversation, manque de jugement ou difficulté à prendre des décisions), difficultés motrices, douleur ou faiblesse musculaire, douleur, engourdissement, migraine ou surdité après avoir commencé la prise d'Auro-Dapagliflozin / Metformin. Ces signes peuvent indiquer que votre maladie existante s'aggrave.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec Auro-Dapagliflozin / Metformin :

- Médicaments utilisés pour traiter le diabète (pour abaisser votre taux de sucre dans le sang) comme le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride, ou l'insuline. Si vous prenez Auro-Dapagliflozin / Metformin en association avec l'un de ces médicaments, votre risque d'hypoglycémie (baisse du taux de sucre dans le sang) peut augmenter.
- Nifédipine et inhibiteurs de l'ECA (enzyme de conversion de l'angiotensine) tels que l'énalapril, le lisinopril et le quinapril utilisés pour traiter la tension artérielle élevée, les douleurs à la poitrine et le syndrome de Raynaud.
- Lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Médicaments utilisés pour traiter les battements cardiaques irréguliers comme le procaïnamide et la quinidine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers comme la digoxine.
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur comme la morphine et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens).
- Médicaments utilisés pour diminuer l'acidité gastrique comme la ranitidine et la cimétidine.
- Médicaments utilisés pour traiter le paludisme comme la quinine.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques) comme le triméthoprime et la vancomycine.
- Médicaments utilisés pour éclaircir le sang, comme le phénprocoumone ou d'autres anticoagulants antivitamine K.
- Médicaments utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps (diurétiques/pilules favorisant l'élimination de l'eau), comme le furosémide, l'amiloride et le triamtérène.
- Autres médicaments qui ont tendance à provoquer une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. En voici quelques exemples :
    - Diurétiques thiazidiques et autres diurétiques (utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps)
    - Phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie
    - Acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter une carence en niacine
    - Isoniazide, utilisé pour traiter la tuberculose
    - Corticostéroïdes (anti-inflammatoires) comme la prednisone
    - Phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels
    - Agents thyroïdiens, comme la lévothyroxine

- Hormones féminines comme les œstrogènes (avec et sans progestogène)
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Sympathomimétiques, utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, comme l'amlodipine, la félodipine, le vérapamil et le diltiazem
- Antiasthmatiques comme le salbutamol ou le formotérol

Comment utiliser Auro-Dapagliflozin / Metformin :

- Prenez Auro-Dapagliflozin / Metformin en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Prenez par la bouche avec un repas. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.
- Vous ne devez pas broyer ni briser les comprimés.

Votre professionnel de la santé pourrait interrompre temporairement votre traitement par Auro-Dapagliflozin / Metformin :

- Au moins 3 jours avant certains types d'interventions chirurgicales ou avant une intervention nécessitant de longues périodes de jeûne, ainsi que pendant un certain temps après celles-ci.
- Si vous êtes hospitalisé pour une infection ou une maladie grave.

Si vous arrêtez de prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin, votre professionnel de la santé :

- continuera à surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'acidocétose diabétique ;
- vous indiquera à quel moment vous pourrez recommencer à prendre Auro-Dapagliflozin / Metformin.

Dose habituelle :

- **Adultes âgés de 18 ans et plus** : Votre professionnel de la santé déterminera la meilleure dose pour vous en fonction de votre état de santé.
- Votre médecin pourrait réduire votre dose, arrêter votre traitement pour une période de temps ou recommander de cesser complètement votre traitement. Cette situation pourrait survenir si :
  - vous avez des effets secondaires graves, ou
  - votre maladie s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Auro-Dapagliflozin / Metformin, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Si vous avez pris plus d'Auro-Dapagliflozin / Metformin que vous n'auriez dû, vous pourriez présenter une acidose lactique. Les symptômes comprennent les suivants : respiration rapide ou difficile, douleurs à l'estomac, nausées et vomissements. Ceux-ci sont suivis de diarrhées, somnolence, faiblesse, étourdissements ou maux de tête.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose d'Auro-Dapagliflozin / Metformin, vous devez attendre de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'Auro-Dapagliflozin / Metformin :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Auro-Dapagliflozin / Metformin. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Mal de gorge, toux
- Grippe (fièvre, fatigue, courbatures)
- Congestion nasale ou écoulement nasal
- Constipation, ballonnements, flatulences
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Goût métallique
- Diarrhée
- Maux d'estomac
- Nausées (maux de cœur), vomissements
- Maux de dos, douleurs articulaires ou abdominales
- Douleur dans les bras, les jambes, les mains ou les pieds
- Maux de tête
- Problème de peau : réaction cutanée, éruption cutanée, démangeaisons cutanées
- Faible taux de vitamine B_{12} (carence en vitamine B_{12})

Auro-Dapagliflozin / Metformin peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats. Il pourra vérifier les taux de lipides et de globules rouges dans votre sang. Il pourra également vérifier la

santé de votre foie, de vos reins et de votre thyroïde.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Infection des voies urinaires : Douleur ou sensation de brûlure en urinant, besoin fréquent d'uriner, présence de sang dans l'urine, douleur au pelvis, urine nauséabonde, urine trouble.		✓	
Infection à levures du pénis : Rougeur, enflure et démangeaisons du gland du pénis; écoulement épais et grumeleux sous le prépuce; odeur désagréable; difficulté à rétracter le prépuce; douleur en urinant ou durant les rapports sexuels.	✓		
Infection à levures du vagin : Démangeaisons intenses, sensation de brûlure, douleur, irritation et pertes vaginales blanchâtres ou grisâtres d'apparence pâteuse.	✓		
Peu fréquent			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, changements affectant la vision, faim, maux de tête et changement d'humeur.		✓	
Hypotension (basse tension artérielle) : Étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère. Peut se produire lorsque vous passez de la position		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
allongée à la position assise ou de la position assise à la position debout.			
Diminution du volume de liquides (perte de liquides nécessaires à l'organisme; déshydratation) : Bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou émissions d'urine moins fréquentes que la normale.		✓	
Rare			
Acidocétose diabétique : Difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			✓
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) : Faiblesse musculaire dans une région du corps, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, contractions involontaires, tremblements, difficulté à parler ou à avaler, convulsions.			✓
Gangrène de Fournier (infection grave des tissus mous entourant l'aine) : Douleur ou sensibilité, rougeur de la peau, ou enflure dans la région génitale ou périnéale, avec ou sans fièvre, ou sensation de grande faiblesse, de fatigue ou d'inconfort.			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : Fatigue, teint pâle, battements cardiaques rapides, essoufflement, urine foncée, frissons et maux de dos.			✓
Problèmes de rein : Tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine.		✓	
Acidose lactique (taux élevé d'acide dans le sang) : Sensation de grande faiblesse, de fatigue ou de malaise, douleurs musculaires inhabituelles, difficulté à respirer, malaises inhabituels ou imprévus à l'estomac, sensation de froid, étourdissements ou sensation de tête légère, fatigue et somnolence inhabituelles, ralentissement soudain des battements cardiaques ou apparition soudaine de battements cardiaques irréguliers.			✓
Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : Apparition progressive d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements dans les pieds ou les mains, pouvant s'étendre aux jambes et aux bras, douleur vive de type «coup de poignard» et sensations de brûlure ou d'engelure, sensibilité extrême au toucher; manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont affectés.			✓

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Très rare			
Infection aiguë des reins : Douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble			✓
ou nauséabonde, sang dans l'urine.			
Problèmes au foie : Jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleurs abdominales hautes, fièvre, battements cardiaques rapides, nausées, vomissements, sensibilité de l'abdomen au toucher.		✓	
Urosepsis (infection grave se propageant des voies urinaires vers le reste de l'organisme) : Fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			✓
Inconnue			
Hypothyroïdie (hypoactivité de la thyroïde) : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, menstruations plus abondantes que la normale ou		✓	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
irrégulières, augmentation du volume de la glande thyroïde.			
Photosensibilité (sensibilité à la lumière du soleil) : Peau rouge qui démange lorsqu'elle est exposée aux rayons du soleil.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C).

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

Pour en savoir plus sur Auro-Dapagliflozin / Metformin :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
  - Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant https://auropharma.ca/ ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-648-6681.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au https://auropharma.ca/.

Le présent feuillet été rédigé par Auro Parma Inc.

Date d'approbation : 6 juillet 2026