

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Dibaglep 25 mg/10 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg de sitagliptine (sous forme de chlorhydrate de sitagliptine monohydraté) et 10 mg de dapagliflozine (sous forme de base amorphe de dapagliflozine).

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 23 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond, de couleur rouge/brunâtre, portant l'inscription « 251 » sur une face et d'un diamètre de 6,2 mm.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Dibaglep est une association à dose fixe de sitagliptine et de dapagliflozine indiquée en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus présentant un diabète de type 2 lorsqu'ils sont déjà traités par une association libre de sitagliptine et de dapagliflozine administrées de manière concomitante, au même niveau de dose que dans l'association à dose fixe mais sous forme de produits distincts.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose recommandée de Dibaglep est d'un comprimé une fois par jour.

#### Dose oubliée

Si une dose a été oubliée et qu'il reste 12 heures ou plus avant la prochaine dose, la dose oubliée doit être prise. Si une dose a été oubliée et qu'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose, la dose oubliée doit être ignorée et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

#### Populations particulières

##### *Atteinte de la fonction rénale*

Un ajustement posologique de la sitagliptine étant nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant

l'instauration du traitement par Dibaglep puis à intervalles réguliers par la suite.

Chez les patients présentant une atteinte légère (débit de filtration glomérulaire [DFG]  $\geq 60$  à  $< 90$  mL/min) ou modérée (DFG  $\geq 45$  à  $< 60$  mL/min) de la fonction rénale, la dose est de 100 mg de sitagliptine une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte modérée (DFG  $\geq 30$  à  $< 45$  mL/min) de la fonction rénale, la dose de sitagliptine est de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une atteinte sévère (DFG  $\geq 25$  à  $< 30$  mL/min) de la fonction rénale, la dose de sitagliptine est de 25 mg une fois par jour.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'efficacité hypoglycémiante de la dapagliflozine est réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 45 mL/min et est probablement inexistante chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale. Par conséquent, si le DFG descend en dessous de 45 mL/min, un traitement hypoglycémiant supplémentaire doit être envisagé chez les patients atteints de diabète de type 2 si un renforcement du contrôle glycémique est nécessaire (voir rubriques 4.4, 4.8, 5.1 et 5.2).

Le traitement des patients présentant un DFG inférieur à 45 mL/min n'est recommandé que dans le cas d'un traitement antérieur avec une association libre de sitagliptine et de dapagliflozine.

L'association à dose fixe n'est pas disponible dans des dosages autres que 25 mg/10 mg. Par conséquent, pour les patients présentant une atteinte modérée (DFG  $\geq 30$  à  $< 45$  mL/min) de la fonction rénale nécessitant une dose plus élevée, d'autres médicaments doivent être utilisés.

#### *Atteinte de la fonction hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction hépatique.

Les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique doivent être traités avec une dose initiale de 5 mg de dapagliflozine et, si cette dernière est bien tolérée, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La dose plus faible de dapagliflozine (5 mg) n'étant contenue dans aucun dosage disponible de Dibaglep, d'autres produits doivent être utilisés.

Puisque la sitagliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique, il convient de faire preuve de prudence dans le choix de la dose de sitagliptine dans ce groupe de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Cependant, étant donné que la sitagliptine est éliminée principalement par voie rénale, il n'est pas attendu qu'une atteinte sévère de la fonction hépatique affecte sa pharmacocinétique.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge (voir rubrique 4.4).

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à

moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Dibaglep doit être administré une fois par jour par voie orale.

Pour obtenir une dose précise et éviter un goût désagréable, les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers, avec ou sans aliments.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

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

##### Généralités

Dibaglep ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique (voir « Acidocétose diabétique »).

##### Pancréatite aiguë

L'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développement d'une pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : une douleur abdominale sévère persistante. La résolution de la pancréatite a été observée après l'arrêt de ce médicament (avec ou sans traitement de soutien), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, l'administration de ce médicament et de tout autre médicament potentiellement suspect doit être arrêtée et ne doit pas reprendre si la pancréatite aiguë est confirmée. La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

##### Hypoglycémie en cas d'utilisation en association avec d'autres médicaments anti-hyperglycémiant

Dans les essais cliniques sur la sitagliptine en monothérapie et en association avec des médicaments non connus pour provoquer des hypoglycémies (comme la metformine et/ou les agonistes du PPAR $\gamma$ ), l'incidence d'hypoglycémie rapportée avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Une hypoglycémie a été observée quand la sitagliptine était utilisée en association avec l'insuline ou un sulfamide hypoglycémiant. Une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline peut donc être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

##### Atteinte de la fonction rénale

La sitagliptine est excrétée par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients présentant un DFG < 45 mL/min, ainsi que chez les patients présentant une IRCT nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

L'efficacité hypoglycémiant de la dapagliflozine dépendant de la fonction rénale, elle est réduite chez les patients présentant un DFG < 45 mL/min et est probablement inexistante chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2). Dans une étude menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 présentant une atteinte modérée de la fonction rénale (DFG < 60 mL/min), la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables du type hypotension et augmentation de la créatinine, du

phosphore et de la parathormone (PTH) était plus élevée chez les patients traités par dapagliflozine que chez ceux sous placebo.

L'association à dose fixe sitagliptine/dapagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte sévère (DFG < 25 mL/min) de la fonction rénale ou une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

#### Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves ont été signalés après la commercialisation chez les patients traités par sitagliptine. Ces réactions incluent l'anaphylaxie, l'angioedème et les affections cutanées exfoliatrices, dont le syndrome de Stevens-Johnson. Elles sont survenues au cours des 3 premiers mois après l'instauration du traitement, certaines ayant été signalées après la première dose. En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité, le traitement par Dabaglep doit être arrêté. Les autres causes potentielles de l'évènement doivent être évaluées et une alternative doit être mise en place pour le traitement du diabète (voir rubrique 4.8).

#### Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse ont été rapportés après la commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de la DPP-4, dont la sitagliptine. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, le traitement par Dabaglep doit être arrêté.

#### Atteinte de la fonction hépatique

L'expérience de l'utilisation, dans le cadre d'essais cliniques, de la dapagliflozine chez des patients présentant une atteinte de la fonction hépatique est limitée. L'exposition à la dapagliflozine est augmentée chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Il est recommandé de faire preuve de prudence dans le choix de la dose de sitagliptine chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique, car la sitagliptine n'a pas été étudiée dans ce groupe de patients.

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

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, ce médicament augmente la diurèse, ce qui peut entraîner une légère diminution de la pression artérielle observée dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Cet effet peut être plus prononcé chez les patients dont la glycémie est très élevée.

La prudence est recommandée chez les patients pour lesquels une chute de la pression artérielle induite par la dapagliflozine pourrait engendrer un risque, tels que les patients sous traitement antihypertenseur ayant des antécédents d'hypotension ou les patients âgés.

En cas d'affections intercurrentes susceptibles d'entraîner une déplétion volémique (p. ex. maladie gastro-intestinale), un suivi attentif du statut volémique est recommandé (p. ex. examen clinique, mesures de la pression artérielle, analyses biologiques, y compris hématocrite et électrolytes). Une interruption temporaire du traitement par ce médicament est recommandée chez les patients développant une déplétion volémique jusqu'à ce que cette déplétion soit corrigée (voir rubrique 4.8).

#### Acidocétose diabétique

De rares cas d'acidocétose diabétique, y compris des cas engageant le pronostic vital et des cas fatals, ont été signalés chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la dapagliflozine. Dans un certain nombre de cas, le tableau clinique était atypique, avec seulement une augmentation modérée des valeurs glycémiques, inférieures à 14 mmol/L (250 mg/dL).

Le risque d'acidocétose diabétique doit être pris en compte en cas de symptômes non spécifiques, tels que des nausées, des vomissements, une anorexie, des douleurs abdominales, une soif excessive, une dyspnée, une confusion, une fatigue ou somnolence inhabituelle. En cas d'apparition de ces symptômes, les patients doivent être immédiatement évalués à la recherche d'une acidocétose, quelle que soit la glycémie.

Ce médicament doit être immédiatement arrêté si une acidocétose diabétique est suspectée ou diagnostiquée.

Le traitement doit être interrompu chez les patients hospitalisés pour une intervention chirurgicale majeure ou en cas d'affection médicale aiguë grave. Il est également recommandé de surveiller les corps cétoniques chez ces patients, de préférence dans le sang plutôt que dans l'urine. Le traitement par ce médicament peut être repris si les valeurs des corps cétoniques sont normales et que l'état du patient s'est stabilisé.

Avant l'instauration du traitement par ce médicament, les facteurs dans les antécédents du patient pouvant prédisposer à une acidocétose doivent être pris en compte.

Les patients susceptibles de présenter un risque accru d'acidocétose diabétique sont notamment les patients ayant une faible réserve de cellules bêta fonctionnelles (p. ex. les patients atteints de diabète de type 2 ayant un faible taux de peptide C, ou atteints de diabète auto-immun latent de l'adulte [LADA] ou les patients ayant des antécédents de pancréatite), les patients dont les états conduisent à une diminution de la prise alimentaire ou à une déshydratation sévère, les patients pour lesquels les doses d'insuline sont réduites et les patients ayant des besoins accrus en insuline en raison d'une affection médicale aiguë, d'une intervention chirurgicale ou d'une consommation excessive d'alcool. Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être utilisés avec prudence chez ces patients.

Il n'est pas recommandé de reprendre un traitement par inhibiteur du SGLT2 chez des patients ayant présenté une acidocétose diabétique pendant leur traitement par inhibiteur du SGLT2, sauf si un autre facteur déclenchant est clairement identifié et corrigé.

La sécurité et l'efficacité de l'association à dose fixe sitagliptine/dapagliflozine n'ayant pas été établies chez les patients atteints de diabète de type 1, elle ne doit pas être utilisée pour le traitement de ces patients. Dans les études sur l'utilisation de la dapagliflozine dans le diabète de type 1, l'acidocétose diabétique a été fréquemment rapportée.

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

Des cas de fasciite nécrosante du périnée (également appelée gangrène de Fournier) ont été rapportés après la commercialisation chez des patientes et patients traités par des inhibiteurs du SGLT2 (voir rubrique 4.8). Cet événement rare mais grave et mettant potentiellement en jeu le pronostic vital nécessite une intervention chirurgicale et un traitement antibiotique en urgence.

Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin s'ils présentent plusieurs symptômes dont douleur, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement dans la région génitale ou périnéale, accompagnés de fièvre ou de malaise. Il faut savoir qu'une infection urogénitale ou un abcès du périnée peuvent précéder la fasciite nécrosante. En cas de suspicion de gangrène de Fournier, Dibaglep doit être arrêté et un traitement rapide (comprenant des antibiotiques et un débridement chirurgical) doit être mis en place.

#### Infections des voies urinaires

L'excrétion urinaire de glucose peut être associée à un risque accru d'infection des voies urinaires ; par conséquent, il convient d'envisager l'interruption temporaire de ce médicament

lors du traitement d'une pyélonéphrite ou d'un urosepsis.

#### Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients âgés peuvent présenter un risque accru de déplétion volémique et sont plus susceptibles d'être sous diurétiques.

Ils sont plus susceptibles de présenter une atteinte de la fonction rénale et/ou d'être sous médicaments antihypertenseurs pouvant provoquer des changements de la fonction rénale, tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC-I) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA-II). Les recommandations qui s'appliquent aux patients âgés concernant la fonction rénale sont les mêmes que pour tous les patients (voir rubriques 4.2, 4.4, 4.8 et 5.1).

#### Insuffisance cardiaque

L'expérience avec la dapagliflozine en cas d'insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification NYHA est limitée.

#### Cardiomyopathie infiltrante

L'administration de dapagliflozine n'a pas été étudiée chez les patients atteints de cardiomyopathie infiltrante.

#### Augmentation de l'hématocrite

Une augmentation de l'hématocrite a été observée avec le traitement par dapagliflozine (voir rubrique 4.8). Les patients présentant une augmentation marquée de l'hématocrite doivent être surveillés et examinés à la recherche d'une maladie hématologique sous-jacente.

#### Amputation d'un membre inférieur

Une augmentation des cas d'amputation d'un membre inférieur (principalement un orteil) a été observée dans les études cliniques à long terme portant sur l'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type 2. On ne sait pas s'il s'agit d'un effet de classe. Il est important de conseiller aux patients diabétiques des soins podologiques préventifs réguliers.

#### Analyses biologiques urinaires

En raison du mécanisme d'action de la dapagliflozine, les patients prenant ce médicament auront un résultat positif au test urinaire de détection du glucose.

#### Lactose

Les comprimés pelliculés de Dibaglep contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Sodium

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

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

#### Interactions pharmacodynamiques

##### *Diurétiques*

La dapagliflozine peut potentialiser l'effet diurétique des diurétiques thiazidiques et des diurétiques de l'anse et peut augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension (voir rubrique 4.4).

##### *Insuline et sécrétagogues de l'insuline*

L'insuline et ses sécrétagogues, comme les sulfamides hypoglycémisants, provoquent une hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en association avec ce médicament chez les patients présentant un diabète de type 2 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

### Interactions pharmacocinétiques

L'absence d'interaction pharmacocinétique entre la dapagliflozine et la sitagliptine a été démontrée chez des sujets sains après administration concomitante d'une dose unique de dapagliflozine et de sitagliptine.

Aucune étude d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique n'a été réalisée avec Dabaglep, mais de telles études ont été menées avec chaque substance active séparément, à savoir la sitagliptine et la dapagliflozine.

#### *Sitagliptine*

Des études *in vitro* ont montré que l'enzyme principalement responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

#### *Dapagliflozine*

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

Dans des études *in vitro*, la dapagliflozine n'a pas inhibé les cytochromes P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, et n'a pas induit les cytochromes CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4. En conséquence, la dapagliflozine ne devrait pas modifier la clairance métabolique des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par ces enzymes.

### Effets d'autres médicaments sur la sitagliptine

Les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement significatives en cas d'administration concomitante de médicaments est faible.

Des études *in vitro* ont montré que l'enzyme principalement responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un rôle mineur dans la clairance de la sitagliptine. Il pourrait jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le contexte d'une atteinte sévère de la fonction rénale ou d'une IRCT. C'est pourquoi il est possible que les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (comme le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, la clarithromycine) puissent modifier la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale ou une IRCT. L'effet des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le contexte d'une atteinte de la fonction rénale n'a pas été évalué dans une étude clinique.

Les études de transport *in vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine médié par l'OAT3 a été inhibé *in vitro* par le probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante d'inhibiteurs de l'OAT3 n'a pas été évaluée *in vivo*.

*Metformine* : chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante deux fois par jour de doses multiples de 1 000 mg de metformine avec 50 mg de sitagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la sitagliptine.

*Ciclosporine* : une étude a été menée pour évaluer l'effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 100 mg de sitagliptine et d'une dose orale unique de 600 mg de ciclosporine a entraîné une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 % respectivement. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. En conséquence, aucune interaction significative n'est attendue avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

#### Effets d'autres médicaments sur la dapagliflozine

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

Après administration concomitante de dapagliflozine et de rifampicine (un inducteur de différents transporteurs actifs et enzymes de métabolisation des médicaments), une baisse de 22 % de l'exposition systémique à la dapagliflozine (ASC) a été observée, mais sans effet cliniquement significatif sur l'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. Aucun effet clinique notable n'est attendu avec d'autres inducteurs (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital).

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

#### Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

*Digoxine* : la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après administration concomitante de 0,25 mg de digoxine et de 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a augmenté de 11 % en moyenne et la  $C_{max}$  plasmatique de 18 % en moyenne. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d'administration concomitante de sitagliptine et de digoxine.

Des données *in vitro* suggèrent que les isoenzymes du CYP450 ne sont ni inhibées, ni induites par la sitagliptine. Dans les études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glibenclamide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine ou des contraceptifs oraux, fournissant des preuves *in vivo* d'une faible propension à provoquer des interactions avec des substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et des transporteurs de cations organiques (OCT). La sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P *in vivo*.

#### Effets de la dapagliflozine sur d'autres médicaments

La dapagliflozine peut augmenter l'excrétion rénale du lithium et entraîner une diminution des concentrations sanguines de lithium. La concentration sérique de lithium doit être contrôlée plus fréquemment après l'instauration du traitement par dapagliflozine et en cas de modification posologique. Le patient doit être orienté vers le médecin à l'origine de la prescription de lithium pour la surveillance des concentrations sériques de lithium.

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

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

La surveillance du contrôle glycémique au moyen du dosage 1,5-AG n'est pas recommandée étant donné que les mesures du 1,5-AG ne permettent pas une évaluation fiable du contrôle glycémique chez les patients traités par des inhibiteurs du SGLT2. D'autres méthodes doivent être utilisées pour surveiller le contrôle glycémique.

#### Population pédiatrique

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

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

#### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la sitagliptine et de la dapagliflozine chez la femme enceinte.

Les études sur la sitagliptine effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses élevées (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu. Les études sur la dapagliflozine menées chez le rat ont mis en évidence une toxicité sur le rein en développement dans la période correspondant aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse humaine (voir rubrique 5.3). En raison de l'absence de données chez l'être humain, l'utilisation de Dabaglep n'est pas recommandée pendant la grossesse.

En cas de découverte d'une grossesse, le traitement par Dabaglep doit être arrêté.

#### Allaitement

On ne sait pas si la sitagliptine et la dapagliflozine et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de sitagliptine dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la dapagliflozine/de ses métabolites dans le lait, ainsi que des effets pharmacologiquement induits chez les petits allaités (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Dabaglep ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### Fertilité

L'effet de la sitagliptine et de la dapagliflozine sur la fertilité chez l'être humain n'a pas été étudié. Les données chez l'animal ne suggèrent pas d'effet du traitement par sitagliptine ou

dapagliflozine sur la fertilité des mâles et des femelles.

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

Dibaglep n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des sensations vertigineuses et une somnolence ont été rapportées lors de l'utilisation de sitagliptine. En outre, les patients doivent être avertis du risque d'hypoglycémie en cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec l'insuline.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

##### *Association sitagliptine/dapagliflozine*

Il a été démontré que Dibaglep est bioéquivalent à l'administration concomitante de sitagliptine et de dapagliflozine (voir rubrique 2.5.2). Aucun essai clinique thérapeutique n'a été mené avec Dibaglep comprimés pelliculés.

*Sitagliptine* : des effets indésirables graves, y compris des pancréatites et des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportés. Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés en association avec un sulfamide hypoglycémiant (4,7 % à 13,8 %) et avec l'insuline (9,6 %) (voir rubrique 4.4).

*Dapagliflozine* : dans les études cliniques sur le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine.

L'évaluation principale de la sécurité et de la tolérance a été menée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées contre placebo avec 2 360 sujets traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo.

Dans l'étude des effets cardiovasculaires de la dapagliflozine dans le diabète de type 2 (étude DECLARE, voir rubrique 5.1), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine.

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

##### *Insuffisance rénale chronique*

Dans l'étude des effets rénaux de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (DAPA-CKD), 2 149 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 149 par placebo pendant une durée d'exposition médiane de 27 mois. La population de patients incluait des patients non diabétiques et des patients atteints de diabète de type 2, présentant un DFG<sub>e</sub>  $\geq 25$  et  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie [RAC]  $\geq 200$  et  $\leq 5 000$  mg/g). Le traitement était poursuivi si le DFG<sub>e</sub> tombait à des valeurs inférieures à 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Le profil de sécurité global de la dapagliflozine chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique était cohérent avec le profil de sécurité connu de la dapagliflozine.

##### Tableau des effets indésirables

Le profil de sécurité repose sur les essais cliniques et l'expérience post-commercialisation concernant les deux composants utilisés individuellement. Les effets indésirables sont répertoriés ci-après (tableau 1) par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ), très rare ( $< 1/10 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

**Tableau 1. Effets indésirables identifiés à partir des études cliniques contrôlées contre placebo<sup>a</sup> et de l'expérience post-commercialisation avec les composants utilisés individuellement**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de l'effet indésirable					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<b>Infections et infestations</b>		Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées <sup>1,*</sup> , <sup>b</sup> Infection des voies urinaires <sup>*,c</sup>	Infection fongique <sup>1,**</sup>		Fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier) <sup>1</sup>	
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				Thrombopénie <sup>2</sup>		
<b>Affections du système immunitaire</b>						Réactions d'hypersensibilité y compris réactions anaphylactiques <sup>2,3</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Hypoglycémie (en cas d'utilisation avec un sulfamide hypoglycémiant ou l'insuline) <sup>1,2</sup>		Déplétion volémique <sup>1,d</sup> Soif <sup>1,**</sup>	Acidocétose diabétique (en cas d'utilisation dans le diabète de type 2) <sup>1,i</sup>		
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalée <sup>2</sup> , sensation vertigineuse <sup>1,2</sup>				
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>						Pneumopathie interstitielle diffuse <sup>3</sup>
<b>Affections gastro-intestinales</b>			Constipation <sup>1</sup> , <sup>2,**</sup> Bouche sèche <sup>1,**</sup>			Vomissements <sup>2,3</sup> Pancréatite aiguë <sup>2,3</sup> Pancréatite nécrosante et hémorragique fatale et non fatale <sup>2,3</sup>

Classe de systèmes d'organes	Fréquence de l'effet indésirable					
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash <sup>1,h,2,3</sup>	Prurit <sup>2,3</sup>		Angioedème <sup>1</sup>	Urticaire <sup>2,3</sup> Vasculite cutanée <sup>2,3</sup> Affections cutanées exfoliatrices y compris syndrome de Stevens-Johnson <sup>2,3</sup> Pemphigoïde bulleuse <sup>2,3</sup>
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Dorsalgie <sup>1,2,3,*</sup>				Arthralgie <sup>2,3</sup> Myalgie <sup>2,3</sup> Arthropathie <sup>2,3</sup>
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie Polyurie <sup>1,*e</sup>	Nycturie <sup>1,**</sup>		Néphrite tubulo-interstitielle <sup>1</sup>	Troubles de la fonction rénale <sup>2,3</sup> Insuffisance rénale aiguë <sup>2,3</sup>
Affections des organes de reproduction et du sein			Prurit vulvovaginal <sup>1,*</sup> Prurit génital <sup>1,**</sup>			
Investigations		Hématocrite augmenté <sup>1,f</sup> Clairance de la créatinine diminuée pendant le traitement initial <sup>1</sup> Dyslipidémie <sup>1,g</sup>	Élévation de la créatininémie pendant le traitement initial <sup>1,**</sup> Élévation de l'urémie <sup>1,**</sup> Perte de poids <sup>1,**</sup>			

<sup>1</sup> En lien avec la DAPA

<sup>2</sup> En lien avec la SITA

<sup>3</sup> Les effets indésirables ont été identifiés pendant la surveillance post-commercialisation de la SITA.

<sup>a</sup> Le tableau présente des données allant jusqu'à 24 semaines (court terme) sans tenir compte d'un traitement de secours glycémique pour les effets indésirables de la DAPA.

<sup>b</sup> La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent (termes préférentiels prédéfinis) : infection mycotique vulvovaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvovaginale, vulvovaginite, balanite à Candida, candidose génitale, infection génitale, infection de l'appareil génital masculin, infection du pénis, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire.

<sup>c</sup> Les infections des voies urinaires incluent les termes préférentiels suivants, par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par colibacille, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, inflammation du trigone, urétrite, infection rénale et prostatite.

<sup>d</sup> La déplétion volémique inclut (termes préférentiels prédéfinis) : déshydratation, hypovolémie, hypotension.

<sup>e</sup> La polyurie inclut les termes préférentiels suivants : pollakiurie, polyurie, volume urinaire augmenté.

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

<sup>g</sup> Le pourcentage moyen de variation par rapport à la valeur initiale pour la DAPA 10 mg versus placebo était respectivement de 2,5 % contre 0,0 % pour le cholestérol total, 6,0 % contre 2,7 % pour le cholestérol HDL, 2,9 % contre -1,0 % pour le cholestérol LDL et -2,7 % contre -0,7 % pour les triglycérides.

<sup>h</sup> Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Le rash inclut les termes préférentiels suivants, par ordre de fréquence dans les études cliniques : rash, rash généralisé, rash prurigineux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo et comparateur actif (DAPA, N = 5 936, tous les témoins, N = 3 403), la fréquence du rash était similaire pour la DAPA (1,4 %) et tous les témoins (1,4 %).

<sup>i</sup> Rapportée dans l'étude sur les effets cardiovasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2 (DECLARE). La fréquence repose sur le taux annuel.

\* Rapportés chez  $\geq 2$  % des sujets et chez  $\geq 1$  % de plus et au moins 3 sujets de plus parmi ceux traités par DAPA 10 mg par rapport au placebo.

\*\* Rapportés par l'investigateur comme ayant un lien possible, probable ou certain avec le traitement de l'étude et rapportés chez  $\geq 0,2$  % des sujets et chez  $\geq 0,1$  % de plus et au moins 3 sujets de plus parmi ceux traités par DAPA 10 mg par rapport au placebo.

## Description de certains effets indésirables

### *Sitagliptine*

En plus des effets indésirables liés au médicament décrits ci-dessus, les effets indésirables rapportés indépendamment d'une relation causale avec le médicament, survenus chez au moins 5 % des patients et plus fréquemment chez ceux traités par sitagliptine, incluaient l'infection des voies aériennes supérieures et la rhinopharyngite. D'autres effets indésirables rapportés indépendamment d'une relation causale avec le médicament survenus plus fréquemment chez les patients traités par sitagliptine (sans atteindre le taux de 5 %, mais avec une incidence > 0,5 % plus élevée dans le groupe sitagliptine que dans le groupe témoin) incluaient l'arthrose et les extrémités douloureuses.

Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment dans les études portant sur l'utilisation de la sitagliptine en association avec d'autres antidiabétiques que dans les études sur la sitagliptine en monothérapie. Parmi ceux-ci figuraient : l'hypoglycémie (très fréquente avec l'association d'un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine), la grippe (fréquente avec l'insuline [avec ou sans metformine]), les nausées et vomissements (fréquents avec la metformine), les flatulences (fréquentes avec la metformine ou la pioglitazone), la constipation (fréquente avec l'association d'un sulfamide hypoglycémiant et de la metformine), l'œdème périphérique (fréquent avec la pioglitazone ou l'association pioglitazone et metformine), la somnolence et la diarrhée (peu fréquentes avec la metformine) et la bouche sèche (peu fréquente avec l'insuline [avec ou sans metformine]).

### Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'essai TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) a inclus, dans la population en intention de traiter, 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine par jour (ou 50 mg par jour si le DFGe initial était  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 7 339 patients traités par placebo.

Les deux traitements ont été ajoutés aux prises en charge habituelles ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire.

L'incidence globale des événements indésirables graves chez les patients recevant de la sitagliptine a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo.

Dans la population en intention de traiter, parmi les patients sous insuline et/ou une sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence de l'hypoglycémie sévère a été de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients sous placebo ; parmi les patients n'utilisant pas d'insuline et/ou de sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence de l'hypoglycémie sévère a été de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients sous placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication a été de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients traités par placebo.

### *Dapagliflozine*

#### *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*

Dans l'analyse poolée de la sécurité rassemblant 13 études, la vulvovaginite, la balanite et les infections génitales connexes ont été rapportées respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg et par placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les sujets ont répondu à un traitement standard initial, entraînant rarement l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections étaient plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les sujets ayant des antécédents avaient plus de risques de présenter une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, peu de patients ont présenté des événements indésirables graves du type infections génitales et leur nombre était équilibré : 2 patients dans chaque groupe, dapagliflozine et placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, 3 patients (0,1 %) du groupe dapagliflozine ont présenté des événements indésirables graves du type infections génitales et aucun n'en a présenté dans le groupe placebo. Les événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement pour cause d'infections génitales chez 3 patients (0,1 %) du groupe dapagliflozine et aucun patient du groupe placebo. Aucun événement indésirable grave du type infections génitales ni aucun événement indésirable entraînant l'arrêt du traitement pour cause d'infections génitales n'a été rapporté pour des patients non diabétiques.

Des cas de phimosis/phimosis acquis ont été rapportés avec la dapagliflozine concomitamment à des infections génitales et ont parfois nécessité une circoncision.

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

Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés après la commercialisation chez des patients traités par des inhibiteurs du SGLT2, dont la dapagliflozine (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE portant sur 17 160 patients atteints de diabète de type 2 pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois, 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés au total, 1 dans le groupe traité par dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo.

#### *Hypoglycémie*

La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement de fond utilisé dans les études cliniques portant sur le diabète.

Dans les études portant sur la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie était similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le groupe placebo, jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements d'hypoglycémie majeurs ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par

dapagliflozine ou placebo. Les études avec un traitement associé par sulfamide hypoglycémiant ou par insuline ont montré une incidence plus élevée d'hypoglycémie (voir rubrique 4.5).

Dans une étude portant sur la dapagliflozine en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes hypoglycémiques mineurs ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg plus glimépiride (respectivement 6,0 % et 7,9 %) que dans le groupe placebo plus glimépiride (respectivement 2,1 % et 2,1 %).

Dans une étude portant sur la dapagliflozine en association à l'insuline, des épisodes hypoglycémiques majeurs ont été rapportés chez 0,5 % et 1,0 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg plus insuline aux semaines 24 et 104 respectivement, et chez 0,5 % des sujets traités par placebo plus insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes hypoglycémiques mineurs ont été rapportés chez respectivement 40,3 % et 53,1 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg plus insuline et chez respectivement 34,0 % et 41,6 % des sujets ayant reçu le placebo plus insuline.

Dans une étude portant sur la dapagliflozine en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, aucun épisode hypoglycémique majeur n'a été rapporté jusqu'à 24 semaines. Des épisodes hypoglycémiques mineurs ont été rapportés chez 12,8 % des sujets ayant reçu de la dapagliflozine 10 mg associée à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets ayant reçu le placebo associé à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.

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

Dans l'étude DAPA-CKD, des événements d'hypoglycémie majeurs ont été rapportés chez 14 patients (0,7 %) dans le groupe dapagliflozine et 28 patients (1,3 %) dans le groupe placebo et n'ont été observés que parmi les patients atteints d'un diabète de type 2.

#### Déplétion volémique

Dans l'analyse poolée de la sécurité rassemblant 13 études, des effets évocateurs d'une déplétion volémique (y compris des signalements de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des sujets ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et un placebo. Des effets graves sont survenus chez < 0,2 % des sujets et étaient équilibrés entre le groupe dapagliflozine 10 mg et le groupe placebo (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DECLARE, le nombre de patients ayant présenté des événements évocateurs d'une déplétion volémique était équilibré entre les groupes de traitement : 213 (2,5 %) dans le groupe dapagliflozine et 207 (2,4 %) dans le groupe placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 sujets (0,9 %) dans le groupe dapagliflozine et 70 sujets (0,8 %) dans le groupe placebo. Les événements étaient généralement équilibrés entre les groupes de traitement et les sous-groupes d'âge, d'utilisation de diurétiques, de pression artérielle et d'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC-I)/antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA-II). Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'inclusion, 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volémique sont survenus dans le groupe dapagliflozine, et 13 dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients ayant présenté des événements évocateurs d'une déplétion volémique était de 120 (5,6 %) dans le groupe dapagliflozine et de 84 (3,9 %) dans le groupe placebo. Seize patients (0,7 %) ont présenté des événements graves à type de symptômes évocateurs de déplétion volémique dans le groupe dapagliflozine, contre 15 (0,7 %) dans le groupe placebo.

#### Acidocétose diabétique en cas de diabète de type 2

Dans l'étude DECLARE, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez 27 patients dans le groupe dapagliflozine 10 mg et 12 patients dans le groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène sur toute la période de l'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements d'acidocétose diabétique dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient un traitement concomitant par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'acidocétose diabétique étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude DAPA-CKD, aucun événement d'acidocétose diabétique n'a été rapporté dans le groupe dapagliflozine, et des événements ont été rapportés chez 2 patients atteints d'un diabète de type 2 dans le groupe placebo.

#### Infections des voies urinaires

Dans l'analyse poolée de la sécurité rassemblant 13 études, les infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe dapagliflozine 10 mg que dans le groupe placebo (4,7 % contre 3,5 %, respectivement ; voir rubrique 4.4). La plupart des infections étaient légères à modérées et les sujets ont répondu à un traitement standard initial, entraînant rarement l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections étaient plus fréquentes chez les femmes, et les sujets ayant des antécédents avaient plus de risques de présenter une infection récurrente.

Dans l'étude DECLARE, les événements graves à type d'infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment dans le groupe dapagliflozine 10 mg que dans le groupe placebo, avec respectivement 79 (0,9 %) et 109 (1,3 %) événements.

Dans l'étude DAPA-CKD, le nombre de patients ayant présenté des événements indésirables graves à type d'infections des voies urinaires était de 29 (1,3 %) dans le groupe dapagliflozine et de 18 (0,8 %) dans le groupe placebo. Les événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement pour cause d'infections des voies urinaires chez 8 patients (0,4 %) dans le groupe dapagliflozine et 3 patients (0,1 %) dans le groupe placebo. Le nombre de patients non diabétiques ayant rapporté des événements indésirables graves à type d'infections des voies urinaires ou des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement pour cause d'infections des voies urinaires était similaire dans les différents groupes de traitement (soit 6 [0,9 %] contre 4 [0,6 %] pour les événements indésirables graves et 1 [0,1 %] contre 0 pour les événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, dans le groupe dapagliflozine et dans le groupe placebo respectivement).

#### Créatinine augmentée

Les effets indésirables liés à la créatinine augmentée ont été groupés (p. ex. clairance rénale de la créatinine diminuée, atteinte de la fonction rénale, créatinine sanguine augmentée et débit de filtration glomérulaire diminué). Dans l'analyse poolée de la sécurité rassemblant 13 études, ce groupe d'effets a été rapporté chez respectivement 3,2 % et 1,8 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et un placebo. Chez les patients ayant une fonction rénale normale ou une atteinte légère de la fonction rénale (DFGe initial  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ce groupe d'effets a été rapporté chez respectivement 1,3 % et 0,8 % des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et un placebo. Ces effets étaient plus fréquents chez les patients dont

le DFGe initial était  $\geq 30$  et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % dans le groupe dapagliflozine 10 mg contre 9,3 % dans le groupe placebo).

Une évaluation plus approfondie des patients ayant eu des événements indésirables liés à une atteinte rénale a montré que la plupart présentaient des variations de la créatinine sérique  $\leq 44$  micromoles/L ( $\leq 0,5$  mg/dL) par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine étaient généralement temporaires pendant le traitement ou réversibles à l'arrêt du traitement.

Dans l'étude DECLARE ayant inclus des patients âgés et des patients présentant une atteinte de la fonction rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), le DFGe a diminué au fil du temps dans les deux groupes de traitement. A 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo, tandis qu'à 4 ans, il était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo.

Dans l'étude DAPA-CKD, le DFGe a diminué au fil du temps aussi bien dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. La diminution initiale (jour 14) du DFGe moyen était de -4,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -0,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo. A 28 mois, la variation du DFGe par rapport à la valeur initiale était de -7,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe dapagliflozine et de -8,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans le groupe placebo.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **Luxembourg :**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

Aucune information n'est disponible sur le surdosage avec l'association à dose fixe sitagliptine/dapagliflozine. En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié doit être instauré en fonction de l'état clinique du patient. Il est raisonnable d'utiliser les mesures de soutien habituelles, à savoir éliminer le produit non absorbé du tube digestif, mettre en place une surveillance clinique (y compris un électrocardiogramme) et instaurer un traitement de soutien si nécessaire.

#### Sitagliptine

Pendant les essais cliniques contrôlés chez des sujets sains, des doses uniques de sitagliptine allant jusqu'à 800 mg ont été administrées. Des augmentations minimales de l'intervalle QTc, considérées comme non cliniquement significatives, ont été observées dans une étude à la dose de 800 mg de sitagliptine. On ne dispose d'aucune expérience avec des

doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase 1 à doses multiples, aucun effet indésirable clinique lié à la dose n'a été observé avec la sitagliptine pour des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes maximales de 10 jours et jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes maximales de 28 jours.

La sitagliptine est modérément dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si nécessaire sur le plan clinique. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par voie péritonéale.

### Dapagliflozine

La dapagliflozine n'a pas montré de toxicité chez les sujets sains à des doses orales uniques allant jusqu'à 500 mg (50 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain). Ces sujets avaient une glycosurie détectable pendant une période dépendante de la dose (au moins 5 jours pour la dose de 500 mg), sans constatation de déshydratation, d'hypotension ou de déséquilibre électrolytique, ni effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc. L'incidence de l'hypoglycémie était similaire à celle observée avec le placebo. Dans les études cliniques où des doses allant jusqu'à 100 mg une fois par jour (10 fois la dose maximale recommandée chez l'être humain) ont été administrées pendant 2 semaines à des sujets sains et à des sujets atteints de diabète de type 2, l'incidence de l'hypoglycémie était légèrement plus élevée qu'avec le placebo et n'était pas dose-dépendante. Les taux d'événements indésirables comprenant la déshydratation et l'hypotension étaient similaires à ceux du groupe placebo et aucune variation dose-dépendante et cliniquement significative des paramètres biologiques, y compris des électrolytes sériques et des biomarqueurs de la fonction rénale, n'a été constatée. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas été étudiée.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, associations de médicaments hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD29

#### Mécanisme d'action

Dibaglep associe la sitagliptine et la dapagliflozine, dont les mécanismes d'action sont complémentaires, pour améliorer le contrôle glycémique. La sitagliptine améliore la sécrétion d'insuline médiée par le glucose (effet incrétine) par le biais d'une inhibition sélective de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). La dapagliflozine, un inhibiteur sélectif du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2), inhibe la réabsorption rénale du glucose indépendamment de l'insuline. Les actions des deux médicaments sont régulées par la glycémie.

La sitagliptine appartient à la classe des agents anti-hyperglycémisants oraux appelés inhibiteurs de la DPP-4. L'amélioration du contrôle glycémique observée avec la sitagliptine pourrait être due à l'augmentation des taux des hormones incrétones actives. Les hormones incrétones, y compris le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dépendent insulino-tropique polypeptide (GIP), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à un repas. Les incrétones font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose sanguin sont normales ou élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline à partir des cellules bêta pancréatiques par des voies

de signalisation intracellulaires qui font intervenir l'AMP cyclique.

La dapagliflozine est un inhibiteur réversible, sélectif et très puissant ( $K_i$  : 0,55 nM) du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Elle bloque la réabsorption du glucose filtré à partir du tubule rénal proximal, ce qui abaisse efficacement la glycémie d'une manière dépendante du glucose et indépendante de l'insuline. La dapagliflozine améliore à la fois la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en réduisant la réabsorption rénale du glucose, ce qui entraîne l'excrétion urinaire de glucose. Cette excrétion de glucose (effet glycosurique) s'observe après la première dose, se poursuit pendant l'intervalle posologique de 24 heures et se maintient pendant toute la durée du traitement. La quantité de glucose éliminée par les reins grâce à ce mécanisme dépend de la glycémie et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ainsi, chez les sujets ayant une glycémie normale, la dapagliflozine a une faible propension à provoquer une hypoglycémie. La dapagliflozine n'affecte pas la production endogène normale de glucose en réponse à l'hypoglycémie. Elle agit indépendamment de la sécrétion et de l'action de l'insuline. Une amélioration de l'évaluation du modèle homéostatique pour la fonction des cellules bêta (HOMA cellules bêta) a été observée dans les études cliniques portant sur la dapagliflozine. Le SGLT2 est exprimé sélectivement dans le rein. La dapagliflozine n'inhibe pas d'autres transporteurs de glucose importants pour le transport de glucose dans les tissus périphériques et est plus de 1 400 fois plus sélective pour le SGLT2 que pour le SGLT1, le principal transporteur intestinal responsable de l'absorption du glucose.

L'inhibition du SGLT2 par la dapagliflozine réduit la réabsorption du glucose à partir du filtrat glomérulaire dans le tubule rénal proximal avec une réduction concomitante de la réabsorption du sodium entraînant l'excrétion urinaire du glucose et la diurèse osmotique. La dapagliflozine augmente donc l'apport de sodium au tubule distal, ce qui augmente la rétroaction tubulo-glomérulaire et réduit la pression intra-glomérulaire. Cette action combinée à la diurèse osmotique réduit la surcharge volémique, la pression artérielle, la précharge et la postcharge, ce qui peut avoir des effets bénéfiques sur le remodelage cardiaque et la fonction diastolique, et préserver la fonction rénale. Les bénéfices cardiaques et rénaux de la dapagliflozine ne dépendent pas uniquement de l'effet hypoglycémiant. Les autres effets comprennent une augmentation de l'hématocrite et une réduction du poids corporel.

### Effets pharmacodynamiques

Dans des modèles animaux de diabète de type 2, il a été démontré que le traitement par analogues du GLP-1 ou inhibiteurs de la DPP-4 améliore la réactivité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération d'insuline. L'augmentation des taux d'insuline améliore la captation du glucose par les tissus. En outre, le GLP-1 diminue la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques. La diminution des concentrations en glucagon, parallèlement à l'augmentation des taux d'insuline, entraîne une baisse de production hépatique de glucose, avec pour résultat une diminution de la glycémie. Les effets du GLP-1 et du GIP sont glucose-dépendants, de sorte que lorsque la glycémie est basse, on n'observe pas de stimulation de la libération d'insuline ni de suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1. Pour le GLP-1 comme pour le GIP, la stimulation de la libération d'insuline est accrue lorsque le glucose augmente au-delà des concentrations normales. De plus, le GLP-1 n'affecte pas la réponse normale du glucagon à l'hypoglycémie. L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4 qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines en produits inactifs. La sitagliptine empêche l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, ce qui augmente les concentrations plasmatiques des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine augmente la libération d'insuline et diminue les taux de glucagon de manière dépendante du glucose. Chez les patients atteints d'un diabète de type 2 présentant une hyperglycémie, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon entraînent une baisse de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c), ainsi que de la glycémie à jeun et postprandiale. Le mécanisme d'action de la sitagliptine,

dépendant du glucose, est distinct de celui des sulfamides hypoglycémisants, qui augmentent la sécrétion d'insuline même si la glycémie est basse, pouvant conduire à une hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2 et les sujets sains. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 qui n'inhibe pas, à concentrations thérapeutiques, les enzymes DPP-8 et DPP-9 qui en sont proches.

L'effet glycosurique de la dapagliflozine s'observe après la première dose, se poursuit pendant l'intervalle posologique de 24 heures et se maintient pendant toute la durée du traitement. Des augmentations de la quantité de glucose excrétée dans l'urine ont été observées chez des sujets sains et des sujets atteints de diabète de type 2 après administration de dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour (ce qui correspond à 280 kcal/jour) ont été excrétés pendant 12 semaines dans l'urine de sujets atteints de diabète de type 2 ayant reçu une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour. Des signes d'excrétion durable du glucose ont été observés chez des sujets atteints de diabète de type 2 ayant reçu 10 mg/jour de dapagliflozine pendant une durée allant jusqu'à 2 ans. L'excrétion urinaire d'acide urique a également augmenté temporairement (pendant 3 à 7 jours) et s'est accompagnée d'une diminution durable de la concentration sérique d'acide urique. A 24 semaines, les baisses des concentrations sériques d'acide urique étaient comprises entre -48,3 et -18,3 micromoles/L (-0,87 à -0,33 mg/dL).

### Efficacité et sécurité cliniques

#### Diabète de type 2

L'efficacité et la sécurité de la dapagliflozine, utilisée en association chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et présentant un contrôle glycémique insuffisant avec un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4, avec ou sans metformine, sont étayées par une étude publiée de phase 3, en groupes parallèles, contrôlée contre placebo, en double aveugle, randomisée, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, avec une période d'extension de 24 semaines en aveugle.

L'étude a inclus 452 patients qui ont été affectés par randomisation<sup>1</sup> à la dapagliflozine à 10 mg/jour ou à un placebo, en association à la sitagliptine (100 mg/jour) ± la metformine (≥ 1 500 mg/jour). A la semaine 24, la dapagliflozine avait significativement réduit les taux moyens d'HbA1c (-0,5 % [-4,9 mmol/mol]) par rapport au placebo (0,0 % [+0,4 mmol/mol]). La dapagliflozine a réduit le poids corporel par rapport au placebo (-2,1 vs -0,3 kg) et a réduit les taux d'HbA1c chez les patients dont les valeurs initiales étaient ≥ 8,0 % (-0,8 % [-8,7 mmol/mol] vs 0,0 % [0,3 mmol/mol]) et la glycémie à jeun (-24,1 mg/dL [-1,3 mmol/L] 1 vs 3,8 mg/dL [0,2 mmol/L]). Des résultats similaires ont été observés lorsque les données ont été analysées séparément pour chaque strate (en fonction du traitement de fond par metformine). Les effets bénéfiques sur le poids et la glycémie observés à la semaine 24 se sont maintenus jusqu'à la semaine 48. Les variations de la pression artérielle systolique à la semaine 8 par rapport aux valeurs initiales n'étaient pas significativement différentes entre les groupes de traitement. Sur 48 semaines, moins de patients sous dapagliflozine que sous placebo ont arrêté le traitement ou reçu un traitement de secours en raison de l'impossibilité d'atteindre la glycémie cible. Les événements indésirables étaient équilibrés entre les groupes, et les taux d'arrêt du traitement étaient faibles. A la semaine 48, les signes et symptômes évocateurs d'une infection génitale étaient plus fréquents avec la dapagliflozine (9,8 %) qu'avec le placebo (0,4 %). Les signes et symptômes évocateurs d'une infection des voies urinaires étaient équilibrés entre la dapagliflozine (6,7 %) et le placebo (6,2 %).

#### *Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS*

L'étude TECOS était une étude randomisée incluant 14 671 patients dans la population en intention de traiter, avec une HbA1c allant de 6,5 à 8,0 % et une maladie cardiovasculaire avérée, ayant reçu 100 mg de sitagliptine par jour (7 332) (ou 50 mg par jour si le DFGe initial

<sup>1</sup>Sur les 452 patients randomisés, 451 ont été traités et 447 ont été inclus dans l'analyse complète.

était  $\geq 30$  et  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou un placebo (7 339) en plus des prises en charge habituelles ciblant les recommandations régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. Les patients qui présentaient un DFGe  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ne devaient pas être inclus dans l'étude. La population de l'étude incluait 2 004 patients âgés de  $\geq 75$  ans et 3 324 patients présentant une atteinte de la fonction rénale (DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Au cours de l'étude, la différence moyenne (ET) globale estimée de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo était de 0,29 % (0,01), IC à 95 % (-0,32 ; -0,27) ;  $p < 0,001$ .

Le critère d'évaluation cardiovasculaire principal était un critère composite comprenant la première survenue d'un événement de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal ou d'hospitalisation pour angor instable. Les critères d'évaluation cardiovasculaires secondaires comprenaient la première survenue d'un événement de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'accident vasculaire cérébral non fatal ; la première survenue de l'un des éléments du critère composite principal ; la mortalité toutes causes confondues ; et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine ajoutée à la prise en charge habituelle n'a pas augmenté le risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs ni le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport à la prise en charge habituelle sans sitagliptine chez les patients atteints d'un diabète de type 2 (tableau 2).

**Tableau 2. Taux des critères composites cardiovasculaires et des critères secondaires clés.**

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazard ratio (IC à 95 %)	Valeur de p <sup>†</sup>
	N (%)	Taux d'inciden ce pour 100 patie nts- années*	N (%)	Taux d'inciden ce pour 100 patie nts- années*		
<b>Analyse dans la population en intention de traiter</b>						
<b>Nombre de patients</b>	<b>7 332</b>		<b>7 339</b>			
<b>Critère d'évaluation composite principal</b> (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 ; 1,08)	< 0,001
<b>Critère d'évaluation composite secondaire</b> (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 ; 1,10)	< 0,001
<b>Critère d'évaluation secondaire</b>						

Décès d'origine cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 ; 1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 ; 1,11)	0,487
Accident vasculaire cérébral (fatal ou non)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 ; 1,19)	0,760
Hospitalisation pour angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 ; 1,16)	0,419
Décès toutes causes confondues	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 ; 1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 ; 1,20)	0,983

\* Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé selon la formule suivante :  $100 \times (\text{nombre total de patients ayant présenté } \geq 1 \text{ évènement pendant la période d'exposition éligible divisé par le nombre total de patients-années de suivi})$ .

† Basée sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les critères d'évaluation composites, les valeurs de p correspondent à un test de non-infériorité cherchant à démontrer que le hazard ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres critères d'évaluation, les valeurs de p correspondent à un test de différence des taux de risque.

‡ L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée en fonction des antécédents d'insuffisance cardiaque à l'inclusion.

#### *Étude des effets de la dapagliflozine sur les évènements cardiovasculaires (DECLARE)*

L'étude DECLARE (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events*) était une étude clinique contrôlée versus placebo, en double aveugle, randomisée, multicentrique et internationale, visant à évaluer l'effet de la dapagliflozine, comparée au placebo, sur les résultats cardiovasculaires lorsqu'elle est ajoutée au traitement standard en cours. Tous les patients présentaient un diabète de type 2 et soit au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire supplémentaires (âge  $\geq 55$  ans pour les hommes ou  $\geq 60$  ans pour les femmes et un ou plusieurs facteurs parmi les suivants : dyslipidémie, hypertension ou tabagisme actif), soit une maladie cardiovasculaire avérée.

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

L'âge moyen de la population de l'étude était de 63,9 ans et 37,4 % étaient des femmes. Au total, 22,4 % des patients étaient diabétiques depuis  $\leq 5$  ans, et l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,9 ans. L'HbA1c moyenne était de 8,3 % et l'IMC moyen était de 32,1 kg/m<sup>2</sup>.

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

La majorité des patients (98 %) utilisaient un ou plusieurs antidiabétiques au début de l'étude, notamment la metformine (82 %), l'insuline (41 %) et un sulfamide hypoglycémiant (43 %).

Les critères d'évaluation principaux étaient le délai avant le premier évènement du critère composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral ischémique (évènements indésirables cardiovasculaires majeurs, MACE) et le délai avant le premier évènement du critère composite incluant l'hospitalisation pour

insuffisance cardiaque ou le décès d'origine cardiovasculaire. Les critères d'évaluation secondaires étaient un critère composite rénal et la mortalité toutes causes confondues.

#### *Évènements indésirables cardiovasculaires majeurs*

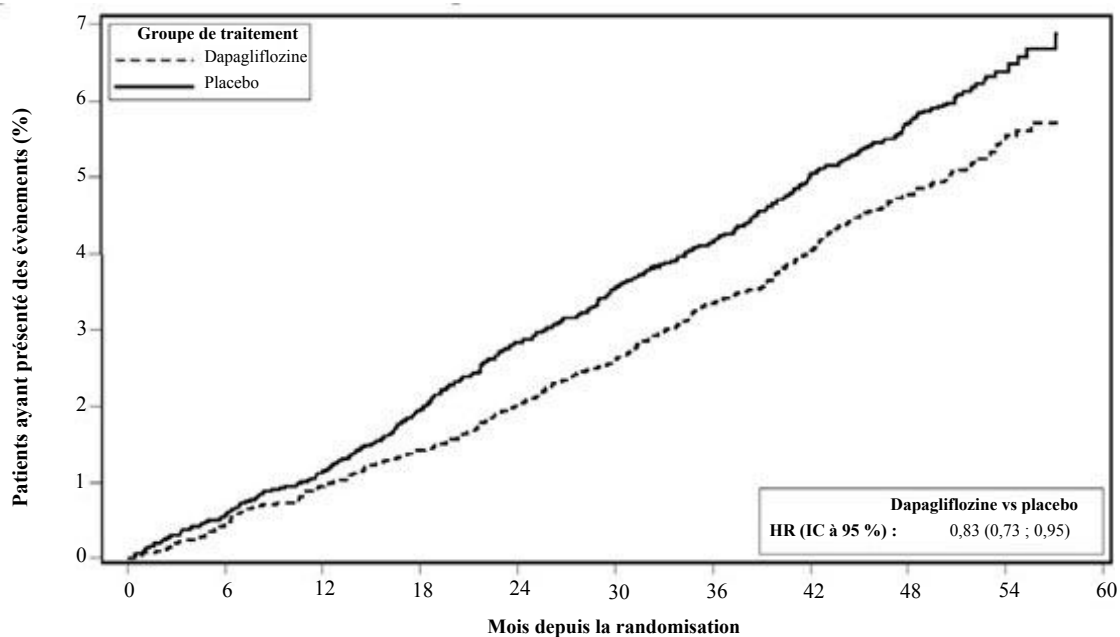
La dapagliflozine 10 mg a prouvé sa non-infériorité par rapport au placebo pour le critère composite incluant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral ischémique (valeur de p unilatérale < 0,001).

#### *Insuffisance cardiaque ou décès d'origine cardiovasculaire*

La dapagliflozine 10 mg a prouvé sa supériorité par rapport au placebo dans la prévention du critère composite incluant l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou le décès d'origine cardiovasculaire (figure 1). La différence d'effet du traitement était due à l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, sans différence en termes de décès d'origine cardiovasculaire (figure 2).

Le bénéfice thérapeutique de la dapagliflozine par rapport au placebo a été observé chez les patients avec ou sans maladie cardiovasculaire établie et avec ou sans insuffisance cardiaque à l'inclusion, et était homogène parmi les sous-groupes principaux, notamment d'âge, de sexe, de fonction rénale (DFGe) et de région.

**Figure 1 : Délai avant le premier évènement d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou de décès d'origine cardiovasculaire.**



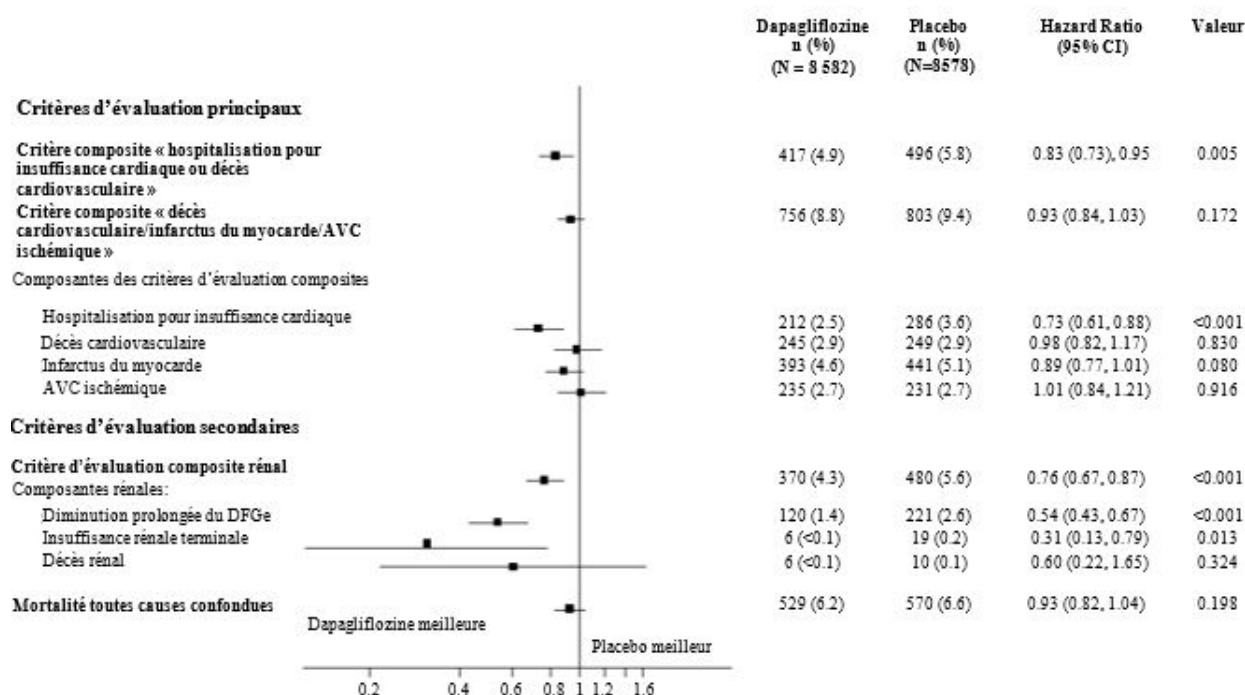
#### **Patients à risque**

Dapagliflozine :	8 582	8 517	8 415	8 322	8 224	8 110	7 970	7 497	5 445	1 626
Placebo :	8 578	8 485	8 387	8 259	8 127	8 003	7 880	7 367	5 362	1 573

Le terme « patients à risque » désigne le nombre de patients à risque au début de la période.

HR = hazard ratio ; IC = intervalle de confiance.

Les résultats des critères d'évaluation principaux et secondaires sont présentés dans la figure 2. La supériorité de la dapagliflozine par rapport au placebo n'a pas été démontrée pour les MACE ( $p = 0,172$ ). Le critère d'évaluation composite rénal et la mortalité toutes causes confondues n'ont donc pas été testés dans le cadre de la procédure de test de confirmation.

**Figure 2 : effets du traitement sur les critères d'évaluation composites principaux et leurs composants et sur les critères d'évaluation secondaires et leurs composants.**

Critère d'évaluation composite rénal défini comme : baisse durable confirmée  $\geq 40$  % du DFGe jusqu'à un DFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et/ou insuffisance rénale chronique terminale (dialyse  $\geq 90$  jours ou transplantation rénale, DFGe durable confirmé  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.

Les valeurs de p sont bilatérales. Les valeurs de p pour les critères d'évaluation secondaires et les composants individuels sont nominales. Le délai avant le premier événement a été analysé avec un modèle des risques proportionnels de Cox. Le nombre de premiers événements pour les composants individuels correspond au nombre réel de premiers événements pour chaque composant et ne s'ajoute pas au nombre d'événements dans le critère d'évaluation composite.  
IC = intervalle de confiance.

### Néphropathie

La dapagliflozine a réduit l'incidence des événements du critère composite comprenant la baisse durable confirmée du DFGe, l'insuffisance rénale chronique terminale ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire. La différence entre les groupes était due aux réductions des événements des composants rénaux : baisse durable du DFGe, insuffisance rénale chronique terminale et décès d'origine rénale (figure 2).

Le hazard ratio (HR) du délai avant néphropathie (baisse durable du DFGe, insuffisance rénale chronique terminale et décès d'origine rénale) était de 0,53 (IC à 95 % : 0,43 ; 0,66) pour la dapagliflozine par rapport au placebo.

En outre, la dapagliflozine a réduit les nouvelles occurrences d'albuminurie durable (HR 0,79 [IC à 95 % : 0,72 ; 0,87]) et a entraîné une plus grande régression de la macroalbuminurie (HR 1,82 [IC à 95 % : 1,51 ; 2,20]) par rapport au placebo.

### Atteinte de la fonction rénale

#### Atteinte modérée de la fonction rénale IRC 3A (DFGe $\geq 45$ et $< 60$ mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)

**Dapagliflozine**

L'efficacité de la dapagliflozine a été évaluée dans une étude spécifique menée auprès de patients diabétiques présentant un DFG<sub>e</sub>  $\geq 45$  et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dont le contrôle glycémique était insuffisant avec une prise en charge habituelle. Le traitement par dapagliflozine a entraîné des baisses de l'HbA<sub>1c</sub> et du poids corporel par rapport au placebo (tableau 3).

**Tableau 3. Résultats à la semaine 24 d'une étude contrôlée contre placebo de la dapagliflozine chez des patients diabétiques présentant un DFG<sub>e</sub>  $\geq 45$  et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.**

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

<sup>a</sup> La metformine ou le chlorhydrate de metformine faisaient partie de la prise en charge habituelle de 69,4 % et 64,0 % des patients des groupes dapagliflozine et placebo, respectivement.

<sup>b</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale.

<sup>c</sup> Dérivées de la moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale.

\* p < 0,001

Effets de la dapagliflozine sur les résultats cardiovasculaires et rénaux chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

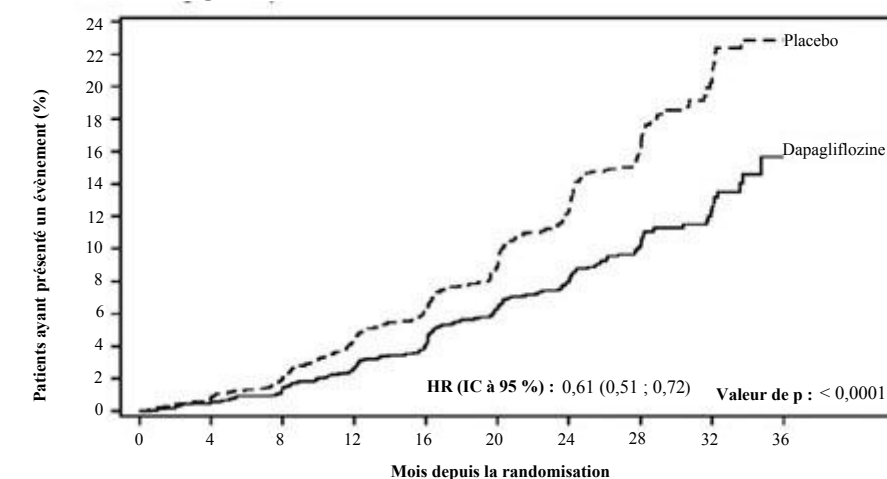
L'étude DAPA-CKD (étude d'évaluation des effets de la dapagliflozine sur les résultats rénaux et la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique) était une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, randomisée, multicentrique et internationale, menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentant un DFG<sub>e</sub>  $\geq 25$  et  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et une albuminurie (RAC  $\geq 200$  et  $\leq 5\ 000$  mg/g). L'objectif était de comparer l'effet de la dapagliflozine à celui du placebo, en ajout à la prise en charge de fond standard, sur l'incidence du critère d'évaluation composite incluant la baisse durable  $\geq 50$  % du DFG<sub>e</sub>, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (définie comme un DFG<sub>e</sub> durable  $< 15$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, un traitement par dialyse chronique ou une transplantation rénale) ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.

Sur les 4 304 patients, 2 152 ont été affectés par randomisation au groupe dapagliflozine 10 mg et 2 152 au groupe placebo, et ils ont été suivis pendant une durée médiane de 28,5 mois. Le traitement était poursuivi si le DFG<sub>e</sub> tombait à des valeurs inférieures à 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> pendant l'étude et pouvait être poursuivi si une dialyse était nécessaire. L'âge moyen de la population de l'étude était de 61,8 ans et 66,9 % des patients étaient de

sexe masculin. A l'inclusion, le DFGe moyen était de 43,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et le RAC médian était de 949,3 mg/g ; 44,1 % des patients présentaient un DFGe de 30 à < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et 14,5 % un DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. 67,5 % des patients présentaient un diabète de type 2. Les patients suivaient une prise en charge standard ; 97,0 % des patients étaient traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou un antagoniste du récepteur de l'angiotensine (ARA).

L'étude a été arrêtée prématurément pour des raisons d'efficacité, avant l'analyse planifiée, sur recommandation du comité indépendant de surveillance des données. La dapagliflozine était supérieure au placebo dans la prévention du critère d'évaluation composite principal qui incluait la baisse durable du DFGe  $\geq$  50 %, l'insuffisance rénale chronique terminale ou le décès d'origine cardiovasculaire ou rénale. D'après la courbe de Kaplan-Meier pour le délai avant le premier évènement du critère d'évaluation composite principal, l'effet du traitement était évident à partir de 4 mois et s'est maintenu jusqu'à la fin de l'étude (figure 3).

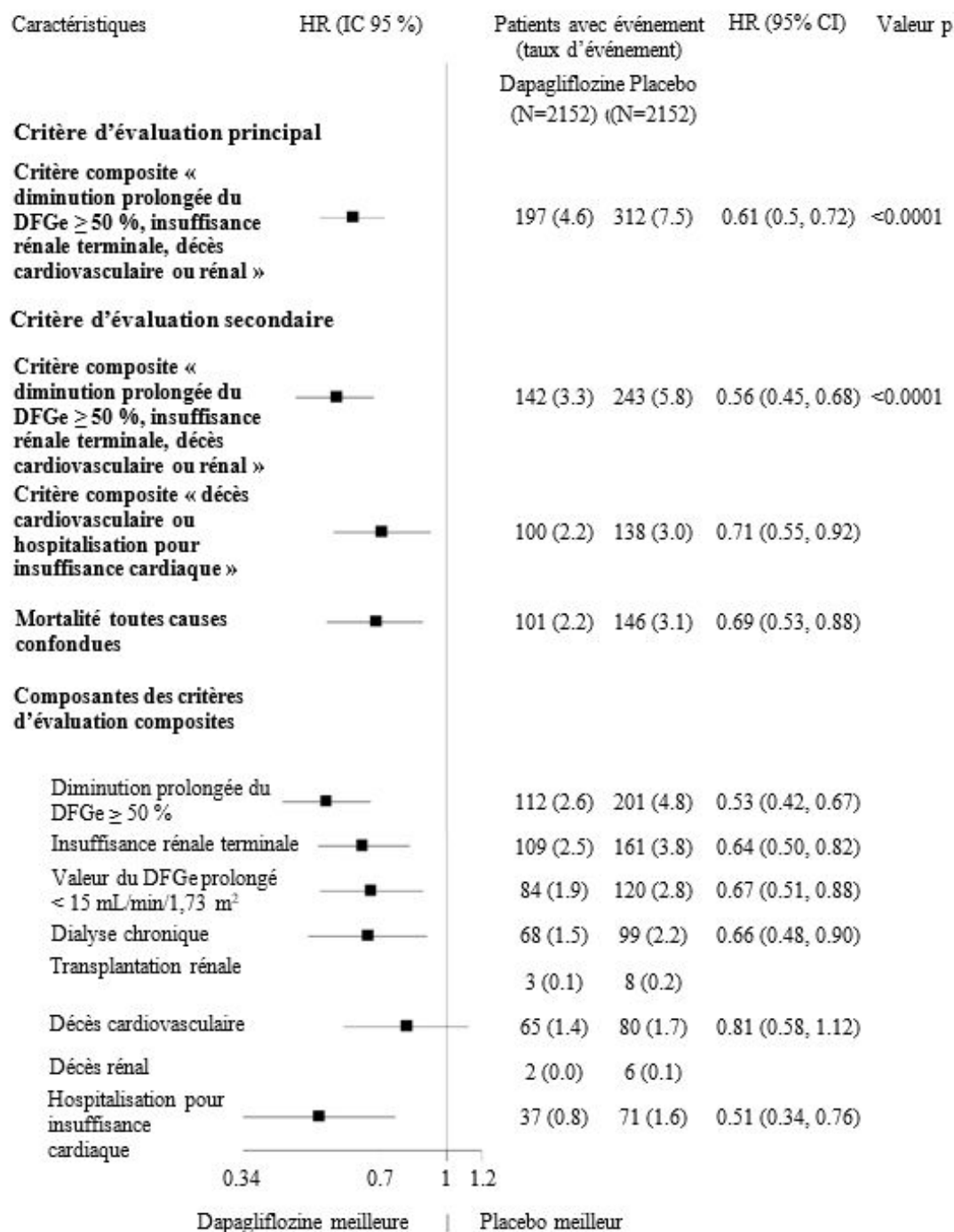
**Figure 3 : Délai avant le premier évènement du critère d'évaluation composite principal qui incluait la baisse durable du DFGe  $\geq$  50 %, l'insuffisance rénale chronique terminale ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire**



Patients à risque										
Dapagliflozine	2 152	2 001	1 955	1 898	1 841	1 701	1 288	831	309	31
Placebo	2 152	1 993	1 936	1 858	1 791	1 664	1 232	774	270	24

Le terme « patients à risque » désigne le nombre de patients à risque au début de la période.

Les quatre composants du critère d'évaluation composite principal ont contribué individuellement à l'effet du traitement. La dapagliflozine a également réduit l'incidence du critère d'évaluation composite qui incluait la baisse durable du DFGe  $\geq$  50 %, l'insuffisance rénale chronique terminale ou le décès d'origine rénale, et du critère d'évaluation composite qui incluait le décès d'origine cardiovasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le traitement par dapagliflozine a amélioré la survie globale chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec une diminution significative de la mortalité toutes causes confondues (figure 4).

**Figure 4 : effets du traitement sur les critères d'évaluation composites principaux et secondaires, leurs composants individuels et la mortalité toutes causes confondues**

Le nombre de premiers événements pour les composants individuels correspond au nombre réel de premiers événements pour chaque composant et ne s'ajoute pas au nombre d'événements dans le critère d'évaluation composite.

Les taux d'événements sont présentés comme le nombre de sujets avec un événement pour 100 patients-années de suivi.

Les estimations du hazard ratio ne sont pas présentées pour les sous-groupes avec moins de 15 événements en tout, pour les deux bras combinés.

Le bénéfice thérapeutique de la dapagliflozine était constant chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, qu'ils présentent ou non un diabète de type 2. La dapagliflozine a réduit le critère d'évaluation composite principal incluant la baisse durable

du DFG<sub>e</sub> ≥ 50 %, le passage en insuffisance rénale chronique terminale ou le décès d'origine rénale ou cardiovasculaire avec un HR de 0,64 (IC à 95 % : 0,52 ; 0,79) chez les patients présentant un diabète de type 2 et de 0,50 (IC à 95 % : 0,35 ; 0,72) chez les patients non diabétiques.

Le bénéfice thérapeutique de la dapagliflozine par rapport au placebo pour le critère d'évaluation principal était également constant dans d'autres sous-groupes principaux, notamment de DFG<sub>e</sub>, d'âge, de sexe et de région.

#### Population pédiatrique

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La bioéquivalence a été démontrée entre Dibaglep et les comprimés distincts de sitagliptine et de dapagliflozine après administration d'une dose unique à jeun chez des sujets sains. Les déclarations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques des substances actives distinctes de Dibaglep.

#### *Sitagliptine*

Après administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine a été rapidement absorbée, avec des pics de concentration plasmatique (valeur T<sub>max</sub> médiane) survenant 1 à 4 heures après la dose, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine étant de 8,52 µM·h et la C<sub>max</sub> de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Comme la prise simultanée d'un repas riche en graisses avec la sitagliptine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être prise pendant ou en dehors des repas.

#### *Dapagliflozine*

La dapagliflozine a été rapidement et bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) de la dapagliflozine étaient généralement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à jeun. Les moyennes géométriques pour la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>T</sub> à l'état d'équilibre après une administration de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour étaient respectivement de 158 ng/mL et 628 ng h/mL. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après administration d'une dose de 10 mg est de 78 %. L'administration avec un repas riche en graisses a entraîné une diminution de la C<sub>max</sub> de la dapagliflozine allant jusqu'à 50 % et a prolongé le T<sub>max</sub> d'environ 1 heure, mais sans modifier l'ASC par rapport à l'état à jeun. Ces modifications n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Ainsi, la dapagliflozine peut être administrée pendant ou en dehors des repas.

### Distribution

#### *Sitagliptine*

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après une administration unique de 100 mg de sitagliptine par voie intraveineuse chez des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de sitagliptine qui se lie de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

### *Dapagliflozine*

La dapagliflozine se lie aux protéines à environ 91 %. La liaison aux protéines n'a pas été modifiée dans diverses conditions pathologiques (p. ex. atteinte de la fonction hépatique ou rénale). Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre de la dapagliflozine était de 118 litres.

### Biotransformation

#### *Sitagliptine*

La sitagliptine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée, le métabolisme étant une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Après administration d'une dose orale de [<sup>14</sup>C]sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés sous forme de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice de la DPP-4 plasmatique de la sitagliptine. Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Des données *in vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

#### *Dapagliflozine*

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

### Élimination

#### *Sitagliptine*

Après administration d'une dose orale de [<sup>14</sup>C]sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (13 %) ou l'urine (87 %) dans la semaine qui a suivi. La  $t_{1/2}$  terminale apparente après une dose orale de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures. L'accumulation de sitagliptine en cas de doses multiples n'est que minime. La clairance rénale était d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et implique une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui pourrait être impliqué dans l'élimination rénale de la sitagliptine. L'importance clinique de l'hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat de la glycoprotéine P, qui pourrait également être impliquée dans l'élimination rénale de la sitagliptine. Toutefois, la ciclosporine, un inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat des transporteurs OCT2, OAT1 ou PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le transport médié par l'OAT3 (CI50 = 160 µM) ou la glycoprotéine P (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques pertinentes sur le plan thérapeutique. Dans une étude clinique, la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine, ce qui montre que la sitagliptine peut être un faible inhibiteur de la glycoprotéine P.

#### *Dapagliflozine*

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

### Linéarité

#### *Sitagliptine*

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose n'a pas été établie pour la  $C_{max}$  et la  $C_{24h}$  (la  $C_{max}$  a augmenté plus que proportionnellement à la dose et la  $C_{24h}$  a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

#### *Dapagliflozine*

L'exposition à la dapagliflozine a augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de dapagliflozine sur la plage de 0,1 à 500 mg et sa pharmacocinétique n'a pas changé au fil du temps en cas d'administrations quotidiennes répétées jusqu'à 24 semaines.

### Populations particulières

#### *Sitagliptine*

La pharmacocinétique de la sitagliptine était généralement similaire chez les sujets sains et les patients atteints de diabète de type 2.

#### *Atteinte de la fonction rénale*

#### *Sitagliptine*

Une étude ouverte à dose unique a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients avec des degrés divers d'atteinte chronique de la fonction rénale par rapport à des sujets témoins sains normaux. L'étude a inclus des patients présentant une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale, ainsi que des patients atteints d'IRCT sous hémodialyse. En outre, les effets de l'atteinte de la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients présentant un diabète de type 2 et une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale (y compris une IRCT) ont été évalués à partir d'analyses pharmacocinétiques de population.

Par rapport aux sujets témoins sains normaux, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été multipliée par environ 1,2 chez les patients présentant une atteinte légère ( $DFG \geq 60$  et  $< 90$  mL/min) de la fonction rénale et par 1,6 chez les patients présentant une atteinte modérée ( $DFG \geq 45$  et  $< 60$  mL/min). Les augmentations de cette ampleur n'ayant pas de pertinence clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été multipliée par 2 environ chez les patients présentant une atteinte modérée ( $DFG \geq 30$  et  $< 45$  mL/min) de la fonction rénale, et par 4 environ chez les patients présentant une atteinte sévère ( $DFG < 30$  mL/min), y compris chez les patients présentant une IRCT sous hémodialyse. La sitagliptine a été modestement éliminée par l'hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures commençant 4 heures après l'administration). Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine similaires à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients

présentant un DFG < 45 mL/min (voir rubrique 4.2).

#### *Dapagliflozine*

A l'état d'équilibre (20 mg de dapagliflozine une fois par jour pendant 7 jours), les sujets présentant un diabète de type 2 et une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale (déterminée par la clairance plasmatique de l'iohexol) avaient des expositions systémiques moyennes à la dapagliflozine respectivement 32 %, 60 % et 87 % plus élevées que celles des sujets présentant un diabète de type 2 et une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de glucose sur 24 heures à l'état d'équilibre était fortement dépendante de la fonction rénale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour étaient excrétés respectivement par les sujets présentant un diabète de type 2 et une fonction rénale normale ou une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale. L'impact de l'hémodialyse sur l'exposition à la dapagliflozine n'est pas connu. L'effet de la réduction de la fonction rénale sur l'exposition systémique a été évalué dans un modèle de pharmacocinétique de population. De manière cohérente avec les résultats précédents, l'ASC prédite par le modèle était plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique que chez ceux ayant une fonction rénale normale. La différence entre les patients atteints d'insuffisance rénale chronique diabétiques de type 2 et non diabétiques n'était pas significative.

#### Atteinte de la fonction hépatique

##### *Sitagliptine*

Aucun ajustement posologique de la sitagliptine n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction hépatique (score de Child-Pugh  $\leq$  9). On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (score de Child-Pugh > 9). Cependant, étant donné que la sitagliptine est éliminée principalement par voie rénale, il n'est pas attendu qu'une atteinte sévère de la fonction hépatique affecte sa pharmacocinétique.

##### *Dapagliflozine*

Chez les sujets présentant une atteinte légère ou modérée de la fonction hépatique (Child-Pugh classes A et B), la  $C_{max}$  et l'ASC moyennes de la dapagliflozine étaient respectivement jusqu'à 12 % et 36 % plus élevées que chez les sujets témoins appariés sains. Ces différences n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives. Chez les sujets présentant une atteinte sévère de la fonction hépatique (Child-Pugh classe C), la  $C_{max}$  et l'ASC moyenne de la dapagliflozine étaient respectivement 40 % et 67 % plus élevées que chez les témoins appariés sains.

#### Personnes âgées

##### *Sitagliptine*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine d'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur des données de phases 1 et 2. Chez les sujets âgés (65 à 80 ans), les concentrations plasmatiques de sitagliptine étaient environ 19 % plus élevées que chez les sujets plus jeunes.

##### *Dapagliflozine*

Il n'y a pas d'augmentation cliniquement significative de l'exposition en fonction de l'âge seul chez les sujets jusqu'à 70 ans. Cependant, une exposition accrue due à la baisse de la fonction rénale liée à l'âge peut être attendue. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'exposition chez les patients âgés de plus de 70 ans.

### Autres caractéristiques des patients

#### *Sitagliptine*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de l'origine ethnique ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine d'après une analyse composite de données pharmacocinétiques de phase 1 et une analyse pharmacocinétique de population réalisée sur des données de phases 1 et 2.

#### *Dapagliflozine*

L'ASC<sub>ee</sub> moyenne de la dapagliflozine a été estimée environ 22 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives dans les expositions systémiques entre les patients d'origine caucasienne, afro-américaine ou asiatique.

Il a été constaté que l'exposition à la dapagliflozine diminuait avec la prise de poids. Par conséquent, l'exposition peut être légèrement augmentée chez les patients de faible poids, et légèrement diminuée chez les patients de poids élevé. Cependant, les différences d'exposition n'ont pas été considérées comme cliniquement significatives.

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

Les données suivantes sont les résultats d'études réalisées avec la sitagliptine ou la dapagliflozine individuellement.

#### Sitagliptine

Une toxicité rénale et une toxicité hépatique ont été observées chez les rongeurs à des expositions systémiques équivalentes à 58 fois l'exposition humaine, et la dose sans effet a été déterminée à 19 fois l'exposition humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez les rats à des expositions correspondant à 67 fois l'exposition clinique ; la dose sans effet pour ce résultat correspondait à 58 fois l'exposition humaine d'après l'étude de 14 semaines menée chez le rat. La pertinence de ces résultats pour l'être humain est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains suggèrent une toxicité neurologique, comme la respiration bouche ouverte, la salivation, les vomissements mousseux blancs, l'ataxie, les tremblements, la diminution de l'activité et/ou la posture voûtée, ont été observés chez le chien à des expositions correspondant approximativement à 23 fois l'exposition clinique. En outre, une dégénérescence musculaire squelettique très légère à légère a aussi été observée histologiquement à des doses entraînant des expositions systémiques correspondant approximativement à 23 fois l'exposition humaine. Une dose sans effet pour ce résultat a été déterminée à 6 fois l'exposition clinique.

La sitagliptine ne s'est pas révélée génotoxique dans les études précliniques. Elle n'a pas été carcinogène chez la souris. Chez le rat, une incidence accrue des carcinomes et adénomes hépatiques a été constatée à des expositions systémiques correspondant à 58 fois l'exposition humaine. Comme il a été prouvé que l'hépatotoxicité était corrélée à l'induction de néoplasies hépatiques chez le rat, cette incidence accrue des tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à la toxicité hépatique chronique à cette dose élevée. En raison de la marge de sécurité élevée (19 fois à cette dose sans effet), ces modifications néoplasiques ne sont pas considérées comme pertinentes pour la situation chez l'être humain.

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles ayant reçu de la sitagliptine avant et pendant la période de reproduction.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal réalisée chez le rat, la sitagliptine n'a pas montré d'effets indésirables. Les études de toxicité reproductive ont mis en évidence une légère augmentation liée au traitement de l'incidence de malformations costales chez le fœtus (côtes absentes, hypoplasiques et ondulées) dans la progéniture des rats à des expositions systémiques correspondant à plus de 29 fois l'exposition humaine. Une toxicité maternelle a été constatée chez le lapin à une exposition correspondant à plus de 29 fois l'exposition humaine. Compte tenu des marges de sécurité élevées, ces résultats ne suggèrent pas de risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités considérables dans le lait des rates allaitantes (rapport lait/plasma : 4:1).

### Dapagliflozine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et de fertilité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'être humain. La dapagliflozine n'a pas induit de tumeurs chez le rat et la souris, quelles que soient les doses évaluées dans les études de carcinogénicité sur 2 ans.

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

Dans une étude de toxicité juvénile, des dilatations rénales pelviennes et tubulaires ont été rapportées pour tous les niveaux de doses lorsque la dapagliflozine était administrée directement aux jeunes rats du jour postnatal 21 au jour postnatal 90 ; l'exposition des petits à la dose la plus faible testée correspondait à  $\geq 15$  fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Ces résultats ont été associés à des augmentations liées à la dose du poids des reins et du volume macroscopique des reins, observées pour toutes les doses. Les dilatations rénales pelviennes et tubulaires observées chez les jeunes animaux n'ont pas été totalement réversibles au cours de la période de récupération d'environ un mois.

Dans une étude distincte de développement prénatal et postnatal, des rates ont reçu des doses du jour 6 de gestation jusqu'au jour postnatal 21, exposant ainsi les petits indirectement *in utero* et tout au long de l'allaitement. (Une étude satellite a été menée pour évaluer les expositions à la dapagliflozine dans le lait et chez les petits). Une augmentation de l'incidence ou de la sévérité des dilatations rénales pelviennes a été observée dans la progéniture adulte de femelles traitées, mais seulement pour la dose testée la plus élevée (les expositions à la dapagliflozine des mères et des petits correspondaient respectivement à 1 415 fois et 137 fois les expositions humaines à la dose maximale recommandée chez l'être humain). Les autres toxicités pour le développement étaient limitées à des diminutions dose-dépendantes du poids corporel des petits, uniquement constatées à des doses  $\geq 15$  mg/kg/jour (associées à des expositions chez les petits correspondant à  $\geq 29$  fois les expositions humaines à la dose maximale recommandée chez l'être humain). La toxicité maternelle était évidente uniquement à la dose la plus élevée testée, et se limitait à des diminutions transitoires du poids corporel et de la consommation de nourriture. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la toxicité sur le développement, soit la dose la plus faible testée, est associée à une exposition systémique maternelle correspondant à environ 19 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Dans des études supplémentaires sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, la dapagliflozine a été administrée selon des intervalles coïncidant avec les périodes clés de l'organogénèse de chaque espèce. Aucune toxicité maternelle ou sur le développement n'a été observée chez le lapin, quelles que soient les doses testées ; la dose la plus élevée testée

était associée à une exposition systémique correspondant à environ 1 191 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Chez le rat, la dapagliflozine n'était ni embryolétale, ni tératogène à des expositions correspondant à jusqu'à 1 441 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Glycolate d'amidon sodique de type A  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique, part. hydrolysé  
Carbonate de calcium  
Macrogol  
Talc  
Oxyde de fer rouge  
Oxyde de fer noir  
Oxyde de fer jaune

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

Plaquettes OPA/Alu/PVC-Alu (prédécoupées ou non prédécoupées) de 28 ou 98 comprimés pelliculés. Chaque plaquette contient 7 comprimés pelliculés. Les plaquettes sont conditionnées dans des boîtes en carton.

Plaquettes prédécoupées unitaires OPA/Alu/PVC-Alu de 28 x 1 ou 98 x 1 comprimés pelliculés. Chaque plaquette contient 7 comprimés pelliculés. Les plaquettes sont conditionnées dans des boîtes en carton.

Plaquettes (emballage calendrier) OPA/Alu/PVC-Alu de 28 comprimés pelliculés. Chaque plaquette contient 7 comprimés pelliculés. Les plaquettes sont conditionnées dans des boîtes en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE : BE665705  
LU : XXXXXXXXXX

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

Date de première autorisation : 05/02/2026  
Date de dernier renouvellement :

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

Date d'approbation du texte: 02/2026