

MONOGRAPHIE

Pr **KOMBOGLYZE®**

comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine)

2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1000 mg

Antihyperglycémiant oral

Inhibiteur de la DPP-4

Amplificateur d'incrétines

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road, bureau 5000
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de révision :
20 mars 2018

Numéro de contrôle de la soumission : 211136

KOMBOGLYZE® est une marque déposée de d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	31
SURDOSAGE	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	33
CONSERVATION ET STABILITÉ	40
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	42
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	42
ESSAIS CLINIQUES	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	52
TOXICOLOGIE	54
BIBLIOGRAPHIE	59
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	60

Pr KOMBOGLYZE®

comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Remarque : Pour obtenir de plus amples renseignements sur la saxagliptine et le chlorhydrate de metformine, veuillez consulter les monographies respectives de ces produits.

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 2,5 mg/500 mg 2,5 mg/850 mg 2,5 mg/1000 mg	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) est indiqué en complément à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine et la metformine ou lorsque la metformine seule ne permet pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant (voir ESSAIS CLINIQUES).

KOMBOGLYZE est indiqué en association avec une sulfonylurée (c.-à-d. en triple traitement d'association) en complément à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine, la metformine et une sulfonylurée ou lorsque la metformine et une sulfonylurée seules ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant (voir ESSAIS CLINIQUES).

KOMBOGLYZE est indiqué en association avec de l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire en complément à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par la saxagliptine, la metformine et de l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire ou lorsque la metformine et l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire seules ne permettent pas d'atteindre un équilibre glycémique suffisant (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par les reins. Puisque les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, KOMBOGLYZE devrait être utilisé avec prudence chez les patients âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KOMBOGLYZE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, KOMBOGLYZE ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- Diabète instable et/ou insulino-dépendant (de type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, dont l'acidocétose diabétique avec ou sans coma, et antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée par la prise d'insuline.
- Chez les patients présentant des antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- En présence d'une maladie ou d'une insuffisance rénale, et chez les patients dont le taux de créatinine sérique excède la limite supérieure de la normale ou dont la clairance de la créatinine est anormale (< 60 mL/min) en raison de troubles comme un collapsus (choc) cardiovasculaire, un infarctus aigu du myocarde et une septicémie, ou dans les cas où l'état de la fonction rénale est inconnu.
- Dans les cas de consommation excessive aiguë ou chronique d'alcool.
- Chez les patients qui ont une atteinte hépatique modérée à grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles hépatiques).
- Dans les cas de collapsus cardiovasculaire et d'états pathologiques accompagnés d'une hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- En cas d'état de stress, par exemple les infections graves, les traumatismes ou une intervention chirurgicale et pendant la phase de rétablissement qui s'ensuit.
- Chez les patients présentant une déshydratation grave.
- En présence d'antécédents de réaction d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie ou l'œdème de Quincke, à la saxagliptine ou à tout autre inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), à la metformine et à tout ingrédient entrant dans la composition de KOMBOGLYZE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cas particuliers).

Il faut interrompre temporairement l'administration de KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) chez les patients devant subir des épreuves radiologiques nécessitant l'administration intravasculaire de substances de contraste iodées, étant donné que le recours à ces produits peut entraîner une altération radicale de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) (voir la section Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique ci-dessous).
- Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par KOMBOGLYZE, puisque l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir la section Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique ci-dessous).

Pancréatite

Des rapports reçus après la commercialisation ont fait mention de cas de pancréatite aiguë et chronique chez des patients traités par la saxagliptine. Des cas mortels et non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante ont été signalés chez les patients prenant d'autres médicaments de cette classe. Après l'instauration du traitement par KOMBOGLYZE, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, il faut stopper immédiatement l'administration de KOMBOGLYZE et instaurer une prise en charge adéquate. On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite sont plus à risque de présenter une pancréatite durant le traitement par KOMBOGLYZE. Les facteurs de risque de pancréatite sont : antécédents de pancréatite, calculs biliaires, alcoolisme ou hypertriglycémie.

Réactions d'hypersensibilité

Des rapports reçus après la commercialisation ont fait mention de cas de réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, chez des patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe. Il y a également eu des rapports de lésions cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, chez les patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe, quoique le lien de causalité avec la saxagliptine n'ait pas été établi. Ces réactions sont apparues dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement, certaines réactions étant survenues après la première dose. En cas de réaction d'hypersensibilité soupçonnée à KOMBOGLYZE, il faut en stopper l'administration, évaluer les autres causes possibles de la réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Troubles cardiovasculaires

Saxagliptine

Insuffisance cardiaque congestive : Lors d'une étude contrôlée par placebo sur l'issue cardiovasculaire menée dans le cadre de la pharmacovigilance (SAVOR), le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque s'est révélé plus élevé dans le groupe sous saxagliptine (3,5 %) par comparaison au groupe sous placebo (2,8 %; RRI = 1,27; intervalle de confiance à 95 % : 1,07 – 1,51). Parmi les 2105 participants (12,8 %) à l'étude SAVOR qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, 1056 ont été randomisés au traitement par saxagliptine. La prudence s'impose si KOMBOGLYZE est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils sont également atteints d'insuffisance rénale et/ou s'ils ont déjà subi un infarctus du myocarde (IM). Au cours du traitement par KOMBOGLYZE, on doit surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et doivent signaler immédiatement de tels symptômes. Si une insuffisance cardiaque survient, il faut interrompre le traitement par KOMBOGLYZE et assurer la prise en charge conformément à la norme actuelle de soins (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire).

Chlorhydrate de metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent aussi entraîner une urémie extrarénale. En présence de tels états, il faut interrompre immédiatement l'administration de KOMBOGLYZE.

Troubles endocriniens et métaboliques

Chlorhydrate de metformine

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

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients). Sur plus de 20 000 années-patients d'exposition à la metformine dans des essais cliniques, aucun cas d'acidose lactique n'a été signalé. Les cas

rapportés ont principalement touché des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

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

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

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

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

Chez les patients traités par la metformine, la présence d'une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être imputable à

d'autres causes, notamment à la mauvaise maîtrise du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au traitement de l'échantillon.

En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise de metformine et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée. Cette démarche permet souvent de renverser rapidement les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Troubles rénaux et Troubles hépatiques).

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

Variation de l'état clinique chez les patients atteints de diabète de type 2 auparavant maîtrisé : Il faut évaluer rapidement l'état de tout patient atteint de diabète de type 2 qui avait obtenu un bon équilibre glycémique pendant un traitement par KOMBOGLYZE et qui présente plus tard des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire ou une maladie clinique (surtout si celle-ci est vague et mal définie) afin de vérifier la présence de signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Parmi les évaluations recommandées, notons la mesure des électrolytes, des cétones sériques et de la glycémie, et si indiqué, la mesure du pH sanguin, des taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin immédiatement au traitement par KOMBOGLYZE et prendre les mesures correctives qui s'imposent (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique).

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

Taux de vitamine B₁₂

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque B₁₂, est très rarement

associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend KOMBOGLYZE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire).

Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale. Chez ces patients, il peut être utile de mesurer de façon périodique le taux sérique de vitamine B₁₂, à intervalles de 2 à 3 ans.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie ne se manifesterait pas chez le patient qui prend la metformine en monothérapie dans des circonstances normales, mais pourrait survenir chez le patient âgé, affaibli ou mal nourri, chez le patient présentant une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément de l'alcool.

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline lorsqu'elle est utilisée en association avec KOMBOGLYZE (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques).

Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et celles qui prennent des bêta-bloquants.

Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas faire fonctionner des machines dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Arthralgie grave et invalidante : Des cas d'arthralgie grave et invalidante ont été rapportés chez les patients traités par la saxagliptine ou d'autres inhibiteurs de la DPP-4 après la commercialisation de ces produits. La survenue de symptômes après le début du traitement médicamenteux variait d'un jour à plusieurs années. On considère la saxagliptine comme une cause possible des graves douleurs articulaires. Les patients ont obtenu le soulagement de leurs symptômes après avoir cessé de prendre le médicament et certains ont vu les symptômes réapparaître lorsqu'ils ont recommencé à prendre la saxagliptine ou un autre inhibiteur de la DPP-4. Si un patient traité par KOMBOGLYZE présente de graves douleurs articulaires, on doit envisager de cesser le traitement par KOMBOGLYZE et le remplacer par d'autres médicaments antidiabétiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Troubles hépatiques

L'emploi de metformine chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associé à des cas d'acidose lactique. Par conséquent, KOMBOGLYZE n'est pas

recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats aux analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Considérations périopératoires

Le traitement par KOMBOGLYZE doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire) et devrait être repris seulement lorsque le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été confirmé.

Consommation d'alcool

On sait que l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut donc recommander au patient de ne pas consommer d'alcool en quantité excessive, de façon aiguë ou chronique, pendant le traitement par KOMBOGLYZE.

Troubles rénaux

Voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique, Personnes âgées (≥ 65 ans), Surveillance et tests de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant modifier la fonction rénale, entraîner une altération marquée des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire au niveau du rein (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex. urogramme intraveineux, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomодensitométrie avec produits de contraste) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et a été associée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir CONTRE-INDICATIONS). Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration de KOMBOGLYZE au moment ou avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal.

Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4

L'emploi d'inducteurs du CYP 3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Troubles immunitaires

Patients immunodéprimés : Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. Il faut mesurer la

numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. On ne connaît pas l'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez les patients présentant des anomalies touchant les lymphocytes (p. ex. patients séropositifs) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques).

Les patients immunodéprimés, comme ceux qui ont subi une transplantation d'organe ou les patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise, n'ont pas fait l'objet d'études dans les essais cliniques portant sur la saxagliptine. Par conséquent, les profils d'efficacité et d'innocuité de la saxagliptine chez ces patients n'ont pas été établis.

Troubles cutanés

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques ont été observées chez le singe dans des études non cliniques de toxicologie (voir la Partie II : TOXICOLOGIE, Toxicité chronique). Même si on n'a pas observé d'incidence accrue de lésions cutanées dans les essais cliniques, il existe peu de données sur des patients présentant des complications cutanées d'origine diabétique.

Les éruptions cutanées figurent parmi les effets indésirables de la saxagliptine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques). Il est recommandé de surveiller l'apparition de problèmes cutanés conformément aux soins courants à apporter au patient diabétique.

Pemphigoïde bulleuse : Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant l'hospitalisation ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance au cours de l'emploi de la saxagliptine et d'autres inhibiteurs de la DPP-4. Dans les cas rapportés, un traitement immunosuppresseur général ou topique et l'arrêt du traitement par inhibiteur de la DPP-4 entraînaient habituellement un rétablissement du patient.

Il faut dire aux patients de signaler immédiatement l'apparition d'ampoules ou d'érosions pendant le traitement par KOMBOGLYZE. Si une pemphigoïde bulleuse est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par KOMBOGLYZE et on doit envisager une consultation auprès d'un dermatologue afin d'obtenir un diagnostic et un traitement approprié.

Cas particuliers

Grossesse : Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte avec KOMBOGLYZE ou ses composantes individuelles (saxagliptine, chlorhydrate de metformine). Comme les résultats des études de reproduction sur les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, l'emploi de KOMBOGLYZE, à l'instar de tout autre médicament antidiabétique, est déconseillé durant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS et TOXICOLOGIE).

Saxagliptine

La saxagliptine traverse le placenta et atteint le fœtus lorsqu'elle est administrée à des rates gravides.

Chlorhydrate de metformine

La détermination des concentrations chez le fœtus a permis de montrer que la barrière placentaire bloque en partie le passage de la metformine.

De récentes données portent à croire qu'une glycémie anormale pendant la grossesse est associée à une incidence accrue d'anomalies congénitales; par conséquent, il faut administrer de l'insuline pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie à des niveaux aussi près que possible de la normale.

Allaitement : Aucune étude n'a été effectuée avec l'association des constituants de KOMBOGLYZE chez des animaux qui allaitent. Dans les études menées sur les constituants pris seuls, la saxagliptine et la metformine étaient excrétées dans le lait des rates. On ignore si la saxagliptine et/ou la metformine passent dans le lait humain. Par conséquent, l'emploi de KOMBOGLYZE est déconseillé durant l'allaitement.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KOMBOGLYZE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, KOMBOGLYZE ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

Étant donné que la saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par le rein, et vu que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, il faut user de prudence au moment d'administrer KOMBOGLYZE chez le patient plus âgé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Chez les personnes âgées, la dose de KOMBOGLYZE devrait être ajustée avec prudence afin d'établir la dose minimale requise pour obtenir un effet hypoglycémiant suffisant. Chez les personnes âgées, particulièrement celles qui ont 80 ans et plus, il faut évaluer la fonction rénale de façon régulière; règle générale, la dose de KOMBOGLYZE ne devrait pas être augmentée jusqu'à la dose maximale de la composante metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles rénaux).

Saxagliptine

Durant les études contrôlées portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la saxagliptine, 634 (15,3 %) des 4148 participants étaient âgés d'au moins 65 ans, et 59 (1,4 %) participants, d'au moins 75 ans. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre les sujets d'au moins 65 ans et les sujets plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. Même si ces études cliniques n'ont pas permis de cerner de différence entre patients âgés et plus jeunes en ce qui a trait à la réponse au traitement, on ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament.

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes; par ailleurs, d'autres rapports d'expérience clinique n'ont cerné aucune différence dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Une partie substantielle de la dose de metformine administrée est excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la metformine devrait être utilisée seulement chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller la réponse au traitement en mesurant périodiquement la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1C}).

La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex. concentration d'hémoglobine et d'hématocrite, et numération des érythrocytes) devrait être effectuée au départ puis périodiquement par la suite. L'anémie mégaloblastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou présentant d'autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, y compris une atteinte rénale, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

Surveillance de la fonction rénale

Avant d'entreprendre le traitement par KOMBOGLYZE, puis de façon périodique par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'un dysfonctionnement rénal et chez le patient âgé, et le traitement par KOMBOGLYZE doit être interrompu en présence de signes d'atteinte rénale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu

Saxagliptine

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée portant sur l'ajout de saxagliptine (5 mg) ou d'un placebo à la metformine, la fréquence des effets indésirables graves s'est élevée à 9,9 et à 5,6 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien de causalité, rapportés plus souvent durant l'emploi de la saxagliptine que durant celui du placebo ont été la rhinopharyngite et la bronchite. Les effets indésirables ont motivé l'abandon du traitement chez 7,3 et 4,5 % des patients traités et témoins, respectivement.

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée portant sur l'ajout de saxagliptine à 5 mg ou d'un placebo à la metformine et une sulfonyleurée, la fréquence des effets indésirables graves s'est

élevée à 2,3 et 5,5 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien de causalité, rapportés plus souvent durant l'emploi de saxagliptine que durant celui du placebo, ont été l'hypoglycémie, l'hypertension et la diarrhée. Les effets indésirables ont motivé l'abandon du traitement chez 0,8 et 2,3 % des patients, respectivement.

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée portant sur l'ajout de saxagliptine (5 mg) ou d'un placebo à l'insuline (avec ou sans metformine), la fréquence des effets indésirables graves s'est élevée à 8,2 et à 8,6 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien de causalité, rapportés plus souvent durant l'emploi de la saxagliptine que durant celui du placebo, ont été les céphalées et la bronchite. Les effets indésirables ont motivé l'abandon du traitement chez 3,0 et 2,0 % des patients et témoins, respectivement.

Chlorhydrate de metformine

Les effets indésirables les plus souvent associés à la prise de metformine (saxagliptine/metformine) sont la diarrhée, les nausées et les troubles gastriques.

Acidose lactique : Effet secondaire très rare, mais grave (< 1/10 000 et cas isolés). L'acidose lactique est mortelle dans environ 50 % des cas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et SURDOSAGE).

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

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre la metformine (chlorhydrate de metformine) à l'heure des repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

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

Organes des sens : Fréquents (\geq 1/100) : Au cours de la mise en route du traitement par la metformine, il n'est pas rare que les patients se plaignent d'un trouble du goût, par exemple la perception d'un goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : Dans les essais cliniques contrôlés, la fréquence d'éruptions cutanées ou de dermatite associée à la metformine en

monothérapie était comparable à celle du placebo. Des cas de réactions cutanées comme un érythème, un prurit ou de l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients sous metformine en monothérapie ont présenté un taux sérique de vitamine B₁₂ inférieur à la normale sans relever de symptômes; par contre, le taux sérique d'acide folique n'avait pas diminué de façon significative. Cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune hausse de l'incidence de neuropathie n'a été observée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques).

Une baisse de l'absorption de la vitamine B₁₂ accompagnée d'un taux sérique réduit pendant l'emploi prolongé de la metformine survient rarement ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). On recommande de tenir compte de la possibilité d'une telle étiologie en cas d'anémie mégalo-blastique.

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

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les manifestations indésirables survenues chez au moins 2 % des patients sous saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à la metformine, peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 1](#).

Tableau 1 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur) rapportées durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine^a (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg plus la metformine ou la metformine plus un placebo

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%)	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine n = 191	Metformine + placebo n = 179
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	11 (5,8)	3 (1,7)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%)	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine n = 191	Metformine + placebo n = 179
Éosinophilie	6 (3,1)	0
Troubles cardiaques		
Coronaropathie	4 (2,1)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	14 (7,3)	23 (12,8)
Dyspepsie	11 (5,8)	8 (4,5)
Mal de dents	8 (4,2)	11 (6,1)
Douleurs abdominales	7 (3,7)	2 (1,1)
Douleurs abdominales hautes	7 (3,7)	5 (2,8)
Nausées	7 (3,7)	8 (4,5)
Vomissements	7 (3,7)	7 (3,9)
Constipation	5 (2,6)	3 (1,7)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	4 (2,1)	1 (0,6)
Gastrite	2 (1,0)	2 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Œdème périphérique	11 (5,8)	9 (5,0)
Douleurs thoraciques	5 (2,6)	2 (1,1)
Fatigue	5 (2,6)	7 (3,9)
Asthénie	0	2 (1,1)
Infections et infestations		
Grippe	22 (11,5)	23 (12,8)
Rhinopharyngite	21 (11,0)	19 (10,6)
Bronchite	18 (9,4)	11 (6,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (8,9)	14 (7,8)
Infection des voies urinaires	15 (7,9)	12 (6,7)
Sinusite	10 (5,2)	9 (5,0)
Gastro-entérite	5 (2,6)	3 (1,7)
Infection dentaire	5 (2,6)	3 (1,7)
Gastro-entérite virale	4 (2,1)	2 (1,1)
Pharyngite	2 (1,0)	4 (2,2)
Infection virale	1 (0,5)	4 (2,2)
Pharyngo-amygdalite	1 (0,5)	1 (0,6)
Blessures, intoxications et complications postopératoires		
Blessure aux membres	3 (1,6)	1 (0,6)
Épreuves de laboratoire		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	4 (2,1)	2 (1,1)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 (0,5)	4 (2,2)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	17 (8,9)	18 (10,1)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%)	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine n = 191	Metformine + placebo n = 179
Hypertriglycémie	6 (3,1)	2 (1,1)
Dyslipidémie	3 (1,6)	4 (2,2)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	16 (8,4)	9 (5,0)
Douleur dorsale	15 (7,9)	16 (8,9)
Arthrose	8 (4,2)	4 (2,2)
Myalgie	6 (3,1)	4 (2,2)
Douleurs aux extrémités	6 (3,1)	13 (7,3)
Exostose	4 (2,1)	2 (1,1)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (2,1)	9 (5,0)
Spasmes musculaires	3 (1,6)	4 (2,2)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	17 (8,9)	20 (11,2)
Étourdissements	8 (4,2)	9 (5,0)
Paresthésie	0	2 (1,1)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	8 (4,2)	5 (2,8)
Dépression	6 (3,1)	4 (2,2)
Troubles rénaux et urinaires		
Microalbuminurie	5 (2,6)	4 (2,2)
Néphrolithiase	4 (2,1)	3 (1,7)
Dysurie	0	4 (2,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	7 (3,7)	9 (5,0)
Douleur au pharyngolarynx	5 (2,6)	3 (1,7)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	6 (3,1)	5 (2,8)
Alopécie	4 (2,1)	0
Prurit	3 (1,6)	1 (0,6)
Troubles vasculaires		
Hypertension	9 (4,7)	12 (6,7)

^a La durée moyenne de l'exposition à double insu au médicament à l'étude, incluant l'exposition après la mise en route du traitement de secours, était de 75 semaines (écart-type = 34) pour la saxagliptine à 5 mg plus la metformine, et de 68 semaines (écart-type = 35) pour le placebo plus la metformine.

^b Les données inscrites sous la rubrique «hypoglycémie» comprennent des cas d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

Durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), des éruptions cutanées ont été rapportées chez 4,2 et 2,8 % des patients qui recevaient respectivement la saxagliptine (5 mg) et le placebo.

À l'analyse des résultats groupés des essais cliniques contrôlés par placebo de 24 semaines, les manifestations d'hypersensibilité comme l'urticaire et l'œdème facial ont touché 1,5 et 0,4 % des patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et le placebo, respectivement. Chez les patients sous saxagliptine, aucune de ces manifestations n'a exigé l'hospitalisation ni n'a été considérée comme une menace à la vie par les investigateurs. Un des patients sous saxagliptine a toutefois abandonné le traitement en raison d'une urticaire généralisée et d'un œdème facial.

Les manifestations indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à la metformine et à une sulfonilurée, peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 2](#).

Tableau 2 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur) rapportées durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine et à une sulfonilurée^a (SU) (24 semaines), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg ou un placebo

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine et à une SU	
	Saxagliptine à 5 mg + Metformine + SU n = 129	Placebo + Metformine + SU n = 128
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	1 (0,8)	5 (3,9)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7 (5,4)	5 (3,9)
Flatulence	4 (3,1)	0
Gastrite	3 (2,3)	3 (2,3)
Nausées	2 (1,6)	4 (3,1)
Constipation	1 (0,8)	3 (2,3)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8 (6,2)	12 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (4,7)	6 (4,7)
Infection des voies urinaires	4 (3,1)	8 (6,3)
Pharyngite	0	3 (2,3)
Candidose buccale	0	3 (2,3)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	13 (10,1)	8 (6,3)
Dyslipidémie	5 (3,9)	7 (5,5)
Hyperglycémie	4 (3,1)	4 (3,1)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur aux extrémités	2 (1,6)	4 (3,1)
Arthralgie	2 (1,6)	3 (2,3)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine et à une SU	
	Saxagliptine à 5 mg + Metformine + SU n = 129	Placebo + Metformine + SU n = 128
Dorsalgie	1 (0,8)	4 (3,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4 (3,1)	3 (2,3)
Étourdissements	3 (2,3)	2 (1,6)
Neuropathie périphérique	3 (2,3)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	0	3 (2,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	4 (3,1)	1 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	2 (1,6)	3 (2,3)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (5,4)	2 (1,6)

^a La durée moyenne de l'exposition à double insu au médicament à l'étude était de 159 jours (écart-type = 31) pour la saxagliptine à 5 mg, et de 160 jours (écart-type = 30) pour le placebo.

^b Les données inscrites sous la rubrique «hypoglycémie» comprennent des cas d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

Les manifestations indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à l'insuline (avec ou sans metformine), peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 3](#).

Tableau 3 Manifestations indésirables (sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur) rapportées durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à l'insuline^a (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg ou un placebo

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)	
	Saxagliptine à 5 mg + insuline n = 304	Placebo + insuline n = 151
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	6 (2,0)	4 (2,6)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	14 (4,6)	7 (4,6)
Constipation	12 (3,9)	5 (3,3)
Douleurs abdominales	8 (2,6)	2 (1,3)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%)	
	Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)	
	Saxagliptine à 5 mg + insuline n = 304	Placebo + insuline n = 151
Gastrite	8 (2,6)	2 (1,3)
Nausées	5 (1,6)	5 (3,3)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Œdème périphérique	9 (3,0)	5 (3,3)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	24 (7,9)	12 (7,9)
Rhinopharyngite	19 (6,3)	10 (6,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (6,3)	11 (7,3)
Bronchite	16 (5,3)	5 (3,3)
Pharyngite	11 (3,6)	8 (5,3)
Grippe	10 (3,3)	14 (9,3)
Cystite	8 (2,6)	3 (2,0)
Gastro-entérite	7 (2,3)	2 (1,3)
Épreuves de laboratoire		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	7 (2,3)	1 (0,7)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	69 (22,7)	40 (26,5)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Arthralgie	13 (4,3)	5 (3,3)
Dorsalgie	10 (3,3)	6 (4,0)
Arthrose	7 (2,3)	0
Douleur aux extrémités	7 (2,3)	10 (6,6)
Douleurs musculo-squelettiques	3 (1,0)	6 (4,0)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	18 (5,9)	6 (4,0)
Étourdissements	8 (2,6)	3 (2,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	7 (2,3)	6 (4,0)
Troubles vasculaires		
Hypertension	9 (3,0)	8 (5,3)
Crise hypertensive ^c	6 (2,0)	1 (0,7)

^a La durée moyenne de l'exposition à double insu au médicament à l'étude, incluant l'exposition après des modifications de l'insulinothérapie, était de 47 semaines (écart-type = 13) pour la saxagliptine à 5 mg plus l'insuline, et de 47 semaines (écart-type = 13) pour le placebo plus l'insuline.

^b Les données inscrites sous la rubrique «hypoglycémie» comprennent des cas d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

^c Terme rapporté; les cas ne satisfont pas à la définition médicalement acceptée de la crise hypertensive.

Durant l'essai de courte durée (24 semaines) portant sur l'ajout de la saxagliptine (5 mg) à l'insuline, la fréquence globale d'hypoglycémie a été de 18,4 % dans le groupe traité et de 19,9 % dans le groupe placebo. La fréquence des épisodes confirmés d'hypoglycémie (par définition, symptômes d'hypoglycémie accompagnés d'un taux de glucose du sang capillaire $\leq 2,8$ mmol/L) a été de 5,3 % dans le groupe traité et de 3,3 % dans le groupe placebo. Durant le volet de prolongation de longue durée, la fréquence globale d'hypoglycémie a été moins élevée dans le groupe sous la saxagliptine (5 mg) (22,7 %) que dans celui qui recevait le placebo (26,5 %), en plus de l'insuline avec ou sans metformine.

Effets indésirables graves (rapportés chez moins de 2 % des patients) et effets indésirables d'intérêt* (rapportés chez moins de 2 % des patients et chez au moins 2 patients), sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur, survenus plus souvent durant l'emploi de la saxagliptine que durant celui du placebo au cours des études portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine, à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines) et à l'insuline (avec ou sans metformine) (études de courte durée de 24 semaines et volets de prolongation de longue durée)

* Effets visant des appareils ou des systèmes jugés d'intérêt en raison du tableau d'innocuité lié aux agents de la classe des inhibiteurs de la DPP-4, de données non cliniques sur la saxagliptine et du type de patients.

Troubles hématologiques et du système lymphatique* : lymphopénie

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, hépatite

Troubles immunitaires* : sarcoïdose, hypersensibilité

Infections et infestations : colite à *Clostridium difficile*, infection des voies urinaires, diverticulite, infection des voies respiratoires inférieures

Blessures, intoxications et complications postopératoires : accident de la route, fracture de la cheville, chute, hernie cicatricielle, blessure à un membre, lacération de la peau

Épreuves de laboratoire* : hausse du taux sanguin de cholestérol, baisse de la numération des lymphocytes

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif: arthralgie, arthrose

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : cancer du pancréas, cancer du larynx

Troubles du système nerveux : altération du niveau de conscience, étourdissements

Troubles rénaux et urinaires : calcul urétéral, calcul urinaire, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : éruption papuleuse, prurit, lésion cutanée, hyperhidrose

Interventions chirurgicales et médicales : stérilisation

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Saxagliptine

Numération absolue des lymphocytes : Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. À l'issue de l'analyse

des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés, le nombre absolu de lymphocytes, qui s'élevait à environ 2200 cellules/ μL au départ, s'est abaissé d'environ 100 cellules/ μL en moyenne chez les patients recevant la saxagliptine plutôt que le placebo.

La valeur moyenne de la numération absolue des lymphocytes est demeurée stable et dans les limites de la normale avec la prise quotidienne du médicament sur une période allant jusqu'à 102 semaines.

La proportion de patients chez qui on a signalé une numération lymphocytaire ≤ 750 cellules/ μL était de 1,5 % dans le groupe sous saxagliptine à 5 mg et de 0,4 % dans le groupe placebo. Les baisses de la numération lymphocytaire n'étaient pas liées à des effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. On ne connaît pas l'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez des patients présentant des anomalies touchant les lymphocytes (p. ex. patients séropositifs).

Plaquettes : La saxagliptine n'a pas eu d'effet uniforme ou cliniquement significatif sur la numération plaquettaire durant les essais cliniques contrôlés à double insu portant sur son innocuité et son efficacité. Dans l'essai portant sur l'ajout à l'insuline, il y a eu une baisse de 2,6 % de la numération plaquettaire par rapport à la valeur initiale dans le groupe traité par la saxagliptine, comparativement à une baisse de 0,1 % dans le groupe placebo. Un seul cas de thrombopénie concordant avec un diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est survenu durant le programme d'essais cliniques. Le lien entre cette manifestation et l'emploi de la saxagliptine n'a pas été établi.

Nombre de globules blancs et de globules rouges dans l'urine : Dans l'essai portant sur l'ajout à l'insuline, il y avait un pourcentage plus élevé de patients traités par la saxagliptine que de patients sous placebo qui ont présenté un nombre important de globules rouges (15,1 % vs 3,2 %, respectivement) et de globules blancs (30,4 % vs 18,9 %) dans l'urine. Aucune anomalie des résultats des analyses d'urine n'a été observée dans l'ensemble du programme clinique sur la saxagliptine. Aucun déséquilibre touchant les globules rouges ou les globules blancs dans l'urine n'a été mis en évidence à l'analyse des résultats regroupés des études de phase II/III.

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Saxagliptine

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : purpura thrombopénique idiopathique

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite chronique et aiguë (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, dont anaphylaxie, œdème de Quincke, éruptions cutanées, urticaire et lésions cutanées exfoliatrices, y compris syndrome de Stevens-Johnson (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité)

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie grave et invalidante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : pemphigoïde bulleuse

Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire

Saxagliptine

L'étude SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) portait sur l'issue cardiovasculaire du traitement chez 16 492 diabétiques de type 2 (taux médian d'HbA_{1c} = 7,6 %), dont 12 959 étaient atteints de maladie cardiovasculaire (CV) établie et les 3533 autres présentaient de multiples facteurs de risque en l'absence de maladie CV établie. Les sujets ont été répartis au hasard à la prise d'ONGLYZA (n = 8280) ou d'un placebo (n = 8212). La population à l'étude comportait des patients âgés de ≥ 65 ans (n = 8561) et de ≥ 75 ans (n = 2330) dont la fonction rénale était normale ou légèrement atteinte (n = 13 916) ou qui présentaient une insuffisance rénale modérée (n = 2240) ou grave (n = 336). Les sujets ont été suivis pendant une période moyenne de 2 ans.

Le paramètre d'évaluation principal était un paramètre combiné évaluant le temps écoulé avant la première survenue de l'un des événements cardiovasculaires majeurs suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident ischémique cérébral non mortel.

L'étude a permis d'établir que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le rapport de risques estimé entre la saxagliptine et le placebo quant à la fréquence des événements relevant du paramètre principal était < 1,3. L'étude n'a pas permis de

démontrer la supériorité de la saxagliptine par comparaison au placebo en tant qu'ajout au traitement de fond pour ce qui est de réduire la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (paramètre principal; RRI = 1,00; IC à 95 % : 0,89 – 1,12; p = 0,986).

Le taux d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque s'est révélé plus élevé dans le groupe sous saxagliptine (3,5 %) par comparaison au groupe sous placebo (2,8 %; RRI = 1,27; IC à 95 % : 1,07 – 1,51). Chez les sujets sous saxagliptine qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils étaient atteints d'insuffisance rénale et/ou s'ils avaient déjà subi un IM, le risque absolu d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque était accru.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses avec KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) n'a été effectuée; de telles études ont par contre été menées avec les composants individuels de KOMBOGLYZE.

Saxagliptine

La biotransformation de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 3A5).

Durant les essais *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite actif sur le plan pharmacologique n'ont ni inhibé ni induit le CYP 3A4. De plus, toujours durant les essais *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont ni inhibé les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 du cytochrome P450, ni induit les isoenzymes 1A2, 2B6 ou 2C9. Par conséquent, il est peu probable que la saxagliptine altère l'élimination des médicaments biotransformés par l'intermédiaire de ces isoenzymes. La saxagliptine n'est ni un inhibiteur notable ni un inducteur de la glycoprotéine P (Pgp), de sorte qu'il est peu probable qu'elle interagisse avec les médicaments qui sont des substrats de la Pgp.

Dans des conditions *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite se lient aux protéines du sérum humain dans une proportion inférieure au seuil de détectabilité. La liaison protéique ne devrait donc pas avoir d'incidence notable sur la pharmacocinétique de la saxagliptine ou d'autres médicaments.

Chlorhydrate de metformine

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

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, de sorte que la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines,

comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, par comparaison aux sulfonylurées, est moins grande.

Interactions médicament-médicament

Saxagliptine

Effet d'autres médicaments sur la saxagliptine

Durant les études menées chez des sujets sains (détails dans les paragraphes ci-dessous), la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite n'a pas été altérée de manière significative par la metformine, le glyburide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, le diltiazem, le kétoconazole, l'oméprazole, l'association hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium-siméthicone ou la famotidine. La survenue d'interactions cliniquement significatives entre ces médicaments et la saxagliptine est jugée peu probable.

Inducteurs du CYP 3A4 et du CYP 3A5 : L'administration concomitante de saxagliptine et d'inducteurs du CYP 3A4 et du CYP 3A5 autres que la rifampicine (comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une baisse de la concentration plasmatique de saxagliptine et une hausse de la concentration plasmatique de son principal métabolite. L'équilibre glycémique devrait être minutieusement évalué en cas d'emploi concomitant de la saxagliptine et d'un puissant inducteur du CYP 3A4.

Metformine : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de metformine (1000 mg), un substrat des transporteurs de cations organiques (OCT) de types 1 et 2, a entraîné une baisse de 21 % de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la saxagliptine; cependant, l'aire sous la courbe des concentrations de saxagliptine en fonction du temps (ASC) n'a pas changé. Il est donc peu probable que la metformine interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats des OCT de type 1 ou 2.

Glyburide : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de glyburide (5 mg), un substrat du CYP 2C9, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Il est donc peu probable que le glyburide interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 2C9.

Pioglitazone : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de pioglitazone (45 mg), un substrat (important) du CYP 2C8 et (secondaire) du CYP 3A4, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Il est donc peu probable que la pioglitazone interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 2C8.

Digoxine : L'administration simultanée de plusieurs doses univoitidiennes de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Il est donc peu probable que la digoxine interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats de la Pgp.

Simvastatine : L'administration simultanée de plusieurs doses univoitidiennes de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP 3A4 et du CYP 3A5, a entraîné une hausse de 21 % de la C_{max} de la saxagliptine; cependant l'ASC de la saxagliptine n'a pas changé. Il est donc peu probable que la simvastatine interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 3A4 et du CYP 3A5.

Diltiazem : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de diltiazem (360 mg; préparation à action de longue durée, à l'état d'équilibre), un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et du CYP 3A5, a entraîné des hausses de 63 % de la C_{max} et de 109 % de l'ASC de la saxagliptine. Cette association s'est également traduite par des baisses de 44 % de la C_{max} et de 34 % de l'ASC_(0-∞) du principal métabolite actif de la saxagliptine. Il est donc peu probable que le diltiazem interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres inhibiteurs modérés du CYP 3A4 et du CYP 3A5.

Kétoconazole : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de kétoconazole (200 mg toutes les 12 heures, à l'état d'équilibre), un puissant inhibiteur du CYP 3A4, du CYP 3A5 et de la Pgp, a entraîné des hausses de 62 % de la C_{max} et de 145 % de l'ASC de la saxagliptine. Cette association s'est également traduite par des baisses de 95 % de la C_{max} et de 88 % de l'ASC_(0-∞) du principal métabolite de la saxagliptine.

Après l'administration simultanée de kétoconazole et d'une dose unique de saxagliptine 20 fois plus élevée que la dose recommandée (100 mg), on a observé des symptômes pseudo-grippaux transitoires et une baisse passagère du nombre absolu des lymphocytes. De plus, une baisse passagère de la numération lymphocytaire absolue a été observée en l'absence de symptômes pseudo-grippaux après l'administration simultanée de kétoconazole et d'une dose unique de saxagliptine 4 fois plus élevée que la dose recommandée (20 mg).

Rifampicine (Rifampine) : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) et de la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4 et du CYP 3A5 et un inducteur de la Pgp (600 mg une fois par jour, à l'état d'équilibre), a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'ASC de la saxagliptine de 53 % et de 76 %, respectivement. Une hausse correspondante de la C_{max} (39 %) du métabolite actif a été observée, mais sans aucun changement de l'ASC plasmatique. On n'a noté aucun changement dans l'inhibition maximale de la DPP-4 (% I_{max}) et une réduction de 6 % seulement de l'aire moyenne sous la courbe de l'effet en fonction du temps d'inhibition de la DPP-4 (ASCE) sur une période de 24 heures (intervalle posologique de la saxagliptine) lorsque la saxagliptine était administrée en concomitance avec la rifampicine. Cependant, une demi-vie plus courte de l'inhibition de la DPP-4 a été observée pendant la période d'administration simultanée de la rifampicine (25,9 heures pour la

saxagliptine en monothérapie contre 14,5 heures pour la saxagliptine administrée avec la rifampicine) (voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4).

Oméprazole : L'administration simultanée de plusieurs doses uniquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et d'oméprazole (40 mg), un substrat (important) du CYP 2C19, un substrat du CYP 3A4, un inhibiteur du CYP 2C19 et un inducteur de la protéine 3 de multirésistance aux médicaments (MRP-3), n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Il est donc peu probable que l'oméprazole interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres inhibiteurs du CYP 2C19 ou inducteurs de la MRP-3.

Association hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium-siméthicone :

L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et d'une préparation liquide contenant de l'hydroxyde d'aluminium (2400 mg), de l'hydroxyde de magnésium (2400 mg) et de la siméthicone (240 mg) a entraîné une baisse de 26 % de la C_{max} de la saxagliptine; cependant, l'ASC de la saxagliptine n'a pas changé. La saxagliptine ne devrait donc pas interagir de manière significative avec les préparations antiacides et antifatulentes de ce type.

Famotidine : L'administration d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) 3 heures après celle d'une dose unique de famotidine (40 mg), un inhibiteur des OCT humains (hOCT) de types 1, 2 et 3, a entraîné une hausse de 14 % de la C_{max} de la saxagliptine; cependant, l'ASC de la saxagliptine n'a pas changé. Il est donc peu probable que la famotidine interagisse de manière cliniquement significative avec la saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres inhibiteurs des hOCT de type 1, 2 ou 3.

Effet de la saxagliptine sur d'autres médicaments

Durant les études menées chez des sujets sains (détails dans les paragraphes ci-dessous), la saxagliptine n'a pas altéré de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, du diltiazem, du kétoconazole ou d'un contraceptif oral combinant œstrogène et progestine. La survenue d'interactions cliniquement significatives entre la saxagliptine et ces médicaments est jugée peu probable.

Metformine : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de metformine (1000 mg), un substrat des OCT de types 1 et 2, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine chez des sujets sains. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec la metformine. La saxagliptine n'inhibe pas le transport dépendant des OCT de types 1 et 2.

Glyburide : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de glyburide (5 mg), un substrat du CYP 2C9, a entraîné une hausse de 16 % de la C_{max} plasmatique du glyburide; cependant l'ASC du glyburide n'a pas changé. Il est donc peu probable que le glyburide interagisse de manière cliniquement significative avec la

saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 2C9.

Pioglitazone : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de pioglitazone (45 mg), un substrat du CYP 2C8, a entraîné une hausse de 14 % de la C_{max} plasmatique de la pioglitazone; cependant l'ASC de la pioglitazone n'a pas changé. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec la pioglitazone. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur notable sur la biotransformation dépendante du CYP 2C8.

Digoxine : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec la digoxine. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur le transport dépendant de la Pgp.

Simvastatine : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP 3A4 et du CYP 3A5, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la simvastatine. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec la simvastatine. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur la biotransformation dépendante du CYP 3A4 et du CYP 3A5.

Diltiazem : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de diltiazem (360 mg; préparation à action de longue durée, à l'état d'équilibre), un inhibiteur modéré du CYP 3A4 et du CYP 3A5, a entraîné une hausse de 16 % de la C_{max} plasmatique du diltiazem; cependant l'ASC du diltiazem n'a pas changé. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec le diltiazem.

Kétoconazole : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de doses multiples de kétoconazole (200 mg toutes les 12 heures, à l'état d'équilibre), un puissant inhibiteur du CYP 3A4, du CYP 3A5 et de la Pgp, a entraîné des baisses respectives de 16 et de 13 % des moyennes géométriques des valeurs de C_{max} et d'ASC_(0-∞) du kétoconazole habituellement obtenues après l'emploi de cet agent seul à raison de 200 mg toutes les 12 heures.

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de multiples doses unquotidiennes de saxagliptine (5 mg) et d'un contraceptif oral combiné monophasique contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 0,250 mg de norgestimate pendant 21 jours n'a pas altéré les propriétés pharmacocinétiques à l'état l'équilibre du principal composant œstrogénique actif, l'éthinylestradiol, ni du principal composant progestatif actif, la norelgestromine. L'ASC plasmatique du norgestrel, métabolite actif de la norelgestromine, s'est accrue de 13 % et la C_{max} plasmatique du norgestrel a augmenté de 17 %. Ce changement de faible ampleur dans l'ASC et la C_{max} du norgestrel n'est pas considéré comme étant significatif sur le plan clinique. En fonction de ces données, la saxagliptine ne devrait pas modifier de façon

importante les propriétés pharmacocinétiques d'un contraceptif oral combinant un œstrogène et une progestine.

Chlorhydrate de metformine

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

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une hausse de 22 % des C_{\max} plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des baisses respectives de 31 % et de 12 % de la C_{\max} et de l'ASC du furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie terminale du furosémide a baissé de 32 %, sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

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

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprim et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport dans les tubes urinaires. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier ont été observées.

Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Même si cette interaction demeure théorique (sauf dans le cas de la cimétidine), il est recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose de KOMBOGLYZE ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par sécrétion tubulaire.

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

Autres médicaments : D'autres médicaments tendent à accroître la glycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques, l'isoniazide et les agonistes bêta₂. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et KOMBOGLYZE afin de préserver l'équilibre glycémique.

Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue entre la saxagliptine et les aliments. Comme le jus de pamplemousse inhibe faiblement la biotransformation dépendante du CYP 3A4 dans la paroi intestinale, son administration avec la saxagliptine pourrait entraîner une hausse modérée du taux plasmatique de saxagliptine.

Interactions médicament-plante médicinale

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

Effets du médicament sur les tests de laboratoire

Des épreuves d'imagerie avec injection de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effet du médicament sur le style de vie

Les effets de KOMBOGLYZE sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. On ne s'attend pas à ce que KOMBOGLYZE ait un effet

sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines dans des circonstances normales.

L'effet du tabagisme et de l'alcool sur la pharmacocinétique de KOMBOGLYZE n'a pas fait l'objet d'études spécifiques.

Chlorhydrate de metformine

Consommation d'alcool : Il a été montré que l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par KOMBOGLYZE (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie du traitement antihyperglycémiant avec KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) doit être individualisée en fonction du schéma posologique actuel du patient, de l'efficacité et de la tolérabilité du traitement; il ne faut toutefois pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine.

La dose de KOMBOGLYZE doit être administrée deux fois par jour avec les repas, en augmentant la dose graduellement, afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux de la metformine.

KOMBOGLYZE est offert dans les concentrations suivantes :

2,5 mg de saxagliptine/500 mg de chlorhydrate de metformine

2,5 mg de saxagliptine/850 mg de chlorhydrate de metformine

2,5 mg de saxagliptine/1000 mg de chlorhydrate de metformine

Patients dont la maîtrise est inadéquate avec la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie : Chez les patients dont la maîtrise est inadéquate avec la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de KOMBOGLYZE devrait assurer une dose de saxagliptine de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) en plus de la dose actuelle de metformine.

Passage d'un traitement d'association saxagliptine-metformine en comprimés distincts : Chez les patients qui passent d'un traitement par la saxagliptine en association avec la metformine, le traitement par KOMBOGLYZE peut être entrepris à la même dose de saxagliptine et de metformine.

Insuffisance rénale : L'emploi de KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique).

Insuffisance hépatique : L'emploi de KOMBOGLYZE est contre-indiqué en présence d'insuffisance hépatique modérée à grave. La prise de metformine par des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique. Par conséquent, KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de KOMBOGLYZE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, KOMBOGLYZE ne doit pas être utilisé dans cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par les reins. Puisque les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, KOMBOGLYZE devrait être utilisé avec prudence chez les patients plus âgés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Personnes âgées).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de KOMBOGLYZE, il doit attendre de prendre sa dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose de KOMBOGLYZE au cours d'une même journée.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures de soutien qui s'imposent compte tenu de l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être extraits par hémodialyse (élimination de 23 % de la dose en 4 heures). Un surdosage important avec la metformine ou la présence de facteurs de risque concomitants peuvent entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. L'hémodialyse représente la méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine. On a signalé des cas d'hypoglycémie en lien avec un surdosage par la metformine, mais aucun lien de cause à effet n'a été établi.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine)

KOMBOGLYZE associe deux agents antihyperglycémiant dotés de modes d'action complémentaires afin de réduire la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 : le chlorhydrate de saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides. KOMBOGLYZE cible trois éléments centraux du diabète de type 2, soit : la synthèse et la libération réduite d'insuline, une production accrue de glucose dans le foie et une sensibilité réduite à l'insuline.

Saxagliptine

La saxagliptine est un puissant inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible. La saxagliptine a une plus grande affinité sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine se fixe au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et inhibe longtemps cette enzyme. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la saxagliptine exerce son effet en ralentissant l'inactivation des hormones incrétines, dont le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). La saxagliptine fait monter les concentrations de ces hormones incrétines intactes et actives, pour en accentuer et en prolonger l'effet.

Les incrétines sont des hormones libérées par l'intestin tout au long de la journée, et leur taux augmente après les repas. Ces hormones sont rapidement inactivées par l'enzyme DPP-4. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Quand la glycémie est élevée, les incrétines GLP-1 et GIP stimulent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. L'incrétine GLP-1 inhibe en outre la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant de ce fait une baisse de la production hépatique de glucose.

Le taux de GLP-1 est faible en présence de diabète de type 2, mais la saxagliptine entraîne l'augmentation du taux de GLP-1 et de GIP actifs, accentuant ces mécanismes. En faisant augmenter le taux de GLP-1 et de GIP actifs, la saxagliptine stimule la libération postprandiale d'insuline et fait baisser le taux postprandial de glucagon circulant d'une façon glucodépendante.

En présence d'hyperglycémie chez le patient atteint de diabète de type 2, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon peuvent se traduire par une baisse du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des glycémies à jeun et postprandiale.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les sujets atteints de diabète de type 2, entraînant une baisse des glycémies basale et postprandiale. La metformine abaisse la production de glucose dans le foie et réduit son

absorption dans l'intestin; en outre, elle améliore la sensibilité à l'insuline en stimulant la captation et l'utilisation périphérique du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, ni chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les sujets normaux (sauf dans des circonstances exceptionnelles, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie) et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Dans le traitement par metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que l'insulinémie à jeun et la réponse insulinémique durant la journée peuvent en fait s'atténuer.

Pharmacodynamie

Saxagliptine

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine entraîne une inhibition liée à la dose de l'activité enzymatique de la DPP-4 durant une période de 24 heures. Après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou un repas, l'inhibition de la DPP-4 se traduit par la hausse par un facteur de 2 ou 3 du taux sanguin de GLP-1 et de GIP actifs, la baisse du taux postprandial de glucagon et une plus grande réactivité des cellules bêta à la glycémie se manifestant par une hausse des taux postprandiaux d'insuline et de peptide C. La hausse de l'insulinémie et la baisse du taux de glucagon occasionnent une baisse de la glycémie à jeun et des oscillations de la glycémie après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale ou un repas.

Activité électrique du cœur : Dans le cadre d'une étude à double insu, avec répartition aléatoire et permutation quadruple, contrôlée par placebo et un comparateur actif, 40 sujets sains ont reçu de la saxagliptine à raison de 40 mg (8 fois la dose recommandée chez l'homme) ou de 10 mg (2 fois la dose recommandée chez l'homme), ou un placebo une fois par jour durant 4 jours, ou encore une dose unique de 400 mg de moxifloxacine (comparateur actif). L'emploi de la saxagliptine aux doses de 10 et de 40 mg n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QTc, du complexe QRS ou de l'espace PR. On a observé une accélération notable de la fréquence cardiaque 0,5, 1, 1,5, 4 et 12 heures après l'administration de la saxagliptine à raison de 10 mg, l'accélération moyenne maximale corrigée pour les valeurs témoins et les valeurs de départ s'établissant à 3,75 (IC à 90 % de 1,55 à 5,95) battements par minute 0,5 heure après l'administration de cet agent, alors que la variation corrigée pour la fréquence cardiaque de départ s'établissait à -1,4 (IC à 90 % de -3,0 à 0,1) battement par minute dans le groupe placebo. Des hausses significatives de la fréquence cardiaque ont également été observées 0,5, 4 et 12 heures après l'administration de la dose de 40 mg, l'accélération moyenne maximale corrigée pour les valeurs témoins et les valeurs de départ étant de 4,5 (IC à 90 % de 2,23 à 6,82) battements par minute 4 heures après l'administration de la saxagliptine, alors que, dans le groupe placebo, la variation corrigée pour la fréquence cardiaque de départ s'établissait à -3,3 (IC à 90 % de -5,0 à -1,6) battements par minute. Cette étude ne portait pas sur l'effet de la dose recommandée de 5 mg.

Pharmacocinétique

Dans une étude sur la bioéquivalence de KOMBOGLYZE 2,5/500 (mg de saxagliptine et mg de chlorhydrate de metformine), la saxagliptine et la metformine étaient toutes deux bioéquivalentes à 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en

comprimés distincts administrés à des sujets en bonne santé à jeun ou non à jeun (voir le [tableau 4](#)).

Les formes posologiques de KOMBOGLYZE (2,5/500, 2,5/850 et 2,5/1000 de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) sont formulées de façon proportionnelle.

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques (moyennes géométriques) de la saxagliptine et de la metformine après une dose unique par voie orale de KOMBOGLYZE ou après administration concomitante de doses correspondantes de saxagliptine et de metformine en comprimés distincts à des sujets en bonne santé à jeun ou non

Saxagliptine				
Traitement	N	ASC_(0-t) (ng·h/mL)	ASC_(0-∞) (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
A	27	50,28	52,17	10,54
B	26	51,60	53,73	11,53
C	26	59,00	61,31	12,71
D	26	58,94	60,88	12,79
Metformine				
Traitement	N	ASC_(0-t) (ng·h/mL)	ASC_(0-∞) * (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
A	27	8035	8143	1058
B	26	7906	8070	1045
C	26	7498	7613	810
D	26	7654	7691	812

Traitement A : 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés administrés en concomitance à des patients à jeun.

Traitement B : KOMBOGLYZE – saxagliptine (2,5 mg) et chlorhydrate de metformine (500 mg) – administré à des patients à jeun.

Traitement C : 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés administrés en concomitance à des patients non à jeun.

Traitement D : KOMBOGLYZE – saxagliptine (2,5 mg) et chlorhydrate de metformine (500 mg) – administré à des patients non à jeun.

*Le nombre de valeurs individuelles de l'ASC_(0-∞) signalé pour la metformine était de 26 pour les traitements A et B et de 25 pour les traitements C et D.

Absorption

Saxagliptine

Au moins 75 % de la dose de saxagliptine prise par voie orale est absorbée. Chez le sujet sain, la prise d'aliments a un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Après la prise de saxagliptine avec un repas riche en graisse, la C_{max} ne change pas, mais l'ASC augmente de 27 % par rapport à l'administration à jeun. Le délai d'obtention

de la C_{\max} (T_{\max}) est plus long d'environ 0,5 heure quand la saxagliptine est prise avec des aliments plutôt qu'à jeun. Ces modifications sont considérées sans portée clinique significative.

Chlorhydrate de metformine

Après l'administration orale de metformine, le T_{\max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine administré à jeun est d'environ 50 à 60 %. Des études sur l'administration orale de doses uniques de chlorhydrate de metformine en comprimés à raison de 500 mg à 1500 mg ainsi que de 850 mg à 2550 mg indiquent une absence de proportionnalité par rapport à la dose lorsque celle-ci augmente, ce qui est dû à une baisse de l'absorption plutôt qu'à une modification de l'élimination.

Les aliments réduisent l'ampleur de l'absorption de la metformine et retardent légèrement cette absorption, tel que l'illustre le pic moyen inférieur d'environ 40 % de la C_{\max} , l'ASC de la concentration plasmatique en fonction du temps de 25 % inférieure, et une prolongation de 35 minutes du T_{\max} après l'administration d'un seul comprimé de 850 mg de metformine avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun d'un comprimé de concentration identique. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Distribution

Saxagliptine

Dans des conditions *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite se lient aux protéines du sérum humain dans une proportion inférieure au seuil de détectabilité. La variation du taux de protéines sanguines en présence de divers états pathologiques (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique) ne devrait donc pas avoir d'incidence sur le sort de la saxagliptine.

Chlorhydrate de metformine

Le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après l'administration d'une dose orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes, probablement avec le temps.

Métabolisme

Saxagliptine

Le métabolisme de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 3A5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible, et qui a deux fois moins de pouvoir inhibiteur que la molécule mère.

Chlorhydrate de metformine

Des études sur l'administration intraveineuse de doses uniques chez des sujets normaux montrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et qu'elle n'est ni métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été mis en évidence chez l'humain) ni excrétée par voie biliaire.

Élimination

Saxagliptine

La saxagliptine est éliminée tant par voie rénale que par voie hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au ^{14}C , on a récupéré 24, 36 et 75 % de la dose dans les urines sous forme de saxagliptine, de son métabolite principal et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 mL/min) étant plus rapide que le taux de filtration glomérulaire estimé moyen (~120 mL/min), on peut penser qu'une fraction du médicament est excrétée activement par les reins. La clairance rénale du principal métabolite est comparable au taux de filtration glomérulaire estimé. La récupération dans les fèces de 22 % en tout de la radioactivité de la dose administrée correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée par voie biliaire et/ou non absorbée par le tube digestif.

Chlorhydrate de metformine

La clairance rénale est environ 3,5 fois plus importante que la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration par voie orale, environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par les reins au cours des 24 premières heures, la demi-vie d'élimination étant de 6,2 heures environ. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, indiquant que la masse des érythrocytes pourrait être l'un des compartiments de distribution.

Pharmacocinétique du principal métabolite

Saxagliptine

La C_{max} et l'ASC relatives au principal métabolite de la saxagliptine augmentent en proportion de la dose de saxagliptine administrée. Après la prise orale de doses uniques de saxagliptine allant de 2,5 à 400 mg par des sujets à jeun ou non à jeun, les valeurs moyennes de l'ASC du principal métabolite ont été de 2 à 7 fois supérieures aux valeurs d'exposition à la molécule mère exprimées en moles. Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine à jeun, la demi-vie ($t_{1/2}$) terminale moyenne du principal métabolite s'est élevée à 3,1 heures; aucune accumulation notable du métabolite n'a été observée après l'administration quotidienne et répétée de doses de saxagliptine se situant dans la plage étudiée.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est excrétée intacte dans l'urine et ne subit aucun métabolisme hépatique (aucun métabolite n'a été dégagé chez l'humain).

Cas particuliers

Enfants (< 18 ans)

Saxagliptine

La pharmacocinétique de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez l'enfant. Par conséquent, KOMBOGLYZE ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Saxagliptine

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement parce que le patient est âgé. Les valeurs des moyennes géométriques de C_{max} et d'ASC relatives à la molécule mère sont plus élevées de 23 et de 59 %, respectivement, chez les sujets âgés (de 65 à 80 ans) que chez les sujets plus jeunes (âgés de 18 à 40 ans). Les différences relatives aux paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite observées entre sujets âgés et plus jeunes correspondent généralement aux différences relatives aux paramètres pharmacocinétiques de la molécule mère. Il est probable que les différences relatives aux paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite et de la saxagliptine observées entre sujets âgés et plus jeunes soient attribuables à plusieurs facteurs, dont le ralentissement, lié à l'âge, de la fonction rénale et du métabolisme.

Chlorhydrate de metformine

Des données limitées provenant d'études contrôlées de la pharmacocinétique de la metformine chez des personnes âgées en bonne santé laissent supposer que sa clairance plasmatique totale est moins élevée, que sa demi-vie est prolongée et que sa C_{max} est augmentée comparativement à celles de jeunes sujets bien portants. Selon ces données, il semble que le changement des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une altération de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées).

Le traitement par KOMBOGLYZE ne devrait pas être entrepris chez des patients de 80 ans ou plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Acidose lactique).

Sexe : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie selon que le sujet est un homme ou une femme.

Saxagliptine

La pharmacocinétique de la saxagliptine est comparable chez l'homme et chez la femme. L'exposition au principal métabolite est plus élevée d'environ 25 % chez les femmes que chez les hommes, mais la portée clinique de cette différence est inconnue.

Chlorhydrate de metformine

Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'étaient pas significativement différents chez les sujets normaux et les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils étaient analysés en fonction du sexe. De même, dans les études cliniques contrôlées auprès de patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant des comprimés de chlorhydrate de metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

Race : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie suivant l'appartenance raciale du patient.

Saxagliptine

Dans le cadre d'un modèle analytique d'exposition, on a comparé la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez 309 sujets de race blanche et 105 sujets appartenant à 6 autres groupes raciaux. On n'a observé aucune différence significative entre ces 2 populations quant à la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine selon la race n'a été effectuée. Dans les études cliniques contrôlées chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les sujets de race blanche (n = 249), de race noire (n = 51) et d'origine hispanique (n = 24).

Indice de masse corporelle

Saxagliptine

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie suivant l'indice de masse corporelle du patient.

Insuffisance rénale

KOMBOGLYZE ne devrait pas être administré aux patients atteints d'insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Saxagliptine

On a mené une étude ouverte afin de comparer la pharmacocinétique de la saxagliptine prise en dose unique (10 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique plus ou moins grave et des sujets ayant une fonction rénale normale. L'ampleur de l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur la C_{max} de la saxagliptine ou de son principal métabolite. En présence d'insuffisance rénale légère, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est 1,2 et 1,7 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale.

En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, ou de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est jusqu'à 2,1 et 4,5 fois plus grande, respectivement, qu'en présence d'une fonction rénale normale. Une dose unique de 2,5 mg est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale

modérée ou grave. Par conséquent, il est déconseillé d'utiliser KOMBOGLYZE chez cette population de patients.

Chlorhydrate de metformine

Chez les sujets dont la fonction rénale est réduite (d'après la mesure de la clairance de la créatinine, soit < 60 mL/min), les demi-vies plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées, et sa clairance rénale est abaissée dans la même proportion que celle de la créatinine.

Insuffisance hépatique

Il est contre-indiqué d'utiliser KOMBOGLYZE en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave. KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Saxagliptine

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de saxagliptine, la C_{max} et l'ASC moyennes sont plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (classe A, B ou C de Child-Pugh) que chez les témoins en bonne santé; l'écart atteint 8 et 77 %, respectivement. Par ailleurs, la C_{max} et l'ASC du principal métabolite ont des valeurs plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique que chez les témoins en bonne santé, et l'écart atteint 59 et 33 %, respectivement. L'emploi de KOMBOGLYZE est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Chlorhydrate de metformine

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Température : Conserver à température ambiante (15-25 °C).

Autres : Garder dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) est offert en comprimés (pour prise par voie orale) à libération immédiate contenant de la saxagliptine sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et du chlorhydrate de metformine dans les teneurs suivantes :

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) dosé à 2,5 mg/500 mg est offert en comprimés de couleur rose, ronds, biconvexes et pelliculés, portant les inscriptions

« 2.5/500 » d'un côté et « 4245 » de l'autre, à l'encre bleue. Il est offert en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) dosé à 2,5mg/850 mg est offert en comprimés brun pâle à brun, ronds, biconvexes et pelliculés, portant les inscriptions « 2.5/850 » d'un côté et « 4246 » de l'autre, à l'encre bleue. Il est offert en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.

KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) dosé à 2,5 mg/1000 mg est offert en comprimés jaune pâle à jaune clair, ovales, biconvexes et pelliculés, portant les inscriptions « 2.5/1000 » d'un côté et « 4247 » de l'autre, à l'encre bleue. Il est offert en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.

Chaque boîte de KOMBOLGYZE contient une notice où figurent les renseignements destinés aux patients.

Composition

Ingrédients non médicinaux des comprimés KOMBOGLYZE : stéarate de magnésium et povidone. De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol 3350, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg/500 mg) ou oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg/1000 mg) ou une association d'oxydes de fer rouge et jaune (comprimés à 2,5 mg/850 mg).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

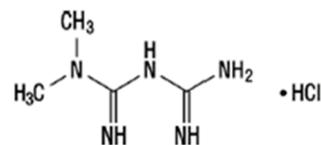
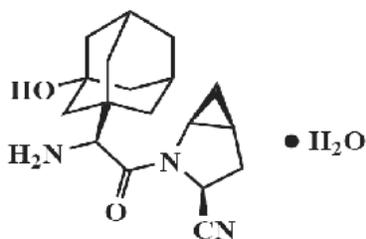
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	saxagliptine monohydratée ^a	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, 2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1]déc-1-yl)acétyl]-, hydrate (1:1), (1S,3S,5S)- ou (1S,3S,5S)-2-[(2S)-amino(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1]déc-1-yl)acétyl]2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydraté	chlorhydrate de N,N-diméthylebiguanide ou chlorhydrate de diamide N,N-diméthylimidodicarbonimidique

Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ ·H ₂ O 333,43 (315,41 anhydre)	C ₄ H ₁₁ N ₅ ·HCl 165,63
---	--	--

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La saxagliptine, sous forme de base libre monohydratée, est une poudre cristalline non hygroscopique, de couleur blanche à jaune pâle ou brun pâle. Elle est peu soluble dans l'eau à 24 ± 3 °C, légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et soluble dans le méthanol, l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'acétonitrile, l'acétone et le polyéthylèneglycol 400 (PEG 400).

Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. Le pKa de la metformine est de 12,4. Le pH d'une solution contenant 1 % de chlorhydrate de metformine dans l'eau est de 6,68.

^a La saxagliptine monohydratée est convertie en chlorhydrate de saxagliptine *in situ* durant la fabrication du produit médicamenteux.

ESSAIS CLINIQUES

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée avec les comprimés de KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine); par contre, on a montré la bioéquivalence des comprimés de KOMBOGLYZE et des comprimés à libération immédiate de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine pris en concomitance (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'association de la saxagliptine et de la metformine lors d'une étude à double insu et contrôlée par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2 (voir le [tableau 5](#)).

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 5 **Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication**

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans (N = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
Ajout à la metformine				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Metformine en mode ouvert (1500 à 2500 mg) et Saxagliptine à 5 mg/jour ou placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, n = 191 ≥ 65 ans, n = 32 ≥ 75 ans, n = 2 Placebo, n = 179 ≥ 65 ans, n = 26 ≥ 75 ans, n = 3	55 ans (26 à 76)	54/46
Ajout au traitement d'association par la metformine et une sulfonylurée				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Metformine en mode ouvert (≥ 1500 mg) et une sulfonylurée (≥ 50 % de la dose maximale) plus de la saxagliptine à 5 mg ou metformine en mode ouvert (≥ 1500 mg) et une sulfonylurée (≥ 50 % de la dose maximale) plus placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, n = 129 ≥ 65 ans, n = 28 ≥ 75 ans, n = 2 Placebo, n = 128 ≥ 65 ans, n = 33 ≥ 75 ans, n = 7	57 ans (25 à 83)	60/40
Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)				

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans (N = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus de la saxagliptine à 5 mg ou insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus un placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, n = 304 ≥ 65 ans, n = 71 ≥ 75 ans, n = 6 Placebo, n = 151 ≥ 65 ans, n = 33 ≥ 75 ans, n = 3	57 ans (18 à 77)	41/59

Résultats de l'étude

Ajout à la metformine

En tout, 743 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine en association avec la metformine chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7 et 10 % inclusivement) avec l'emploi de metformine seule. Pour être admissible à cette étude, il fallait recevoir une dose d'entretien stable de metformine (de 1500 à 2550 mg/jour) depuis au moins 8 semaines.

Les patients qui répondaient aux critères d'admission ont participé durant 2 semaines à une période préliminaire à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme d'exercice ainsi que l'administration d'un placebo et de metformine à la dose habituelle, qui pouvait atteindre 2500 mg/jour durant toute la durée de l'étude. Après cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de saxagliptine ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà en mode ouvert. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ont reçu de la pioglitazone comme traitement de secours, en plus de la metformine et du placebo ou de la saxagliptine. Il était interdit d'augmenter les doses de saxagliptine et de metformine durant cette étude.

Prise en dose de 5 mg en association avec la metformine, la saxagliptine a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale que l'association placebo-metformine ([tableau 6](#)).

Tableau 6 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association saxagliptine-metformine[§]

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + metformine	Placebo + metformine
Taux HbA_{1c} (%)	n = 186	n = 175
Valeur de départ (moyenne)	8,1	8,1
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-0,7	0,1
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [±])	-0,8 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,0 à -0,6)	
Pourcentage de patients atteignant un HbA _{1c} < 7 %	44 % ^a (81/186)	17 % (29/175)
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 187	n = 176
Valeur de départ (moyenne)	9,9	9,7
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-1,2	0,07
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [±])	-1,3 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,7 à -0,9)	
GPP 2 heures après l'HGPO (mmol/L)	n = 155	n = 135
Valeur de départ (moyenne)	16,4	16,4
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-3,2	-1,0
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [±])	-2,2 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,1 à -1,3)	
ASC de la GPP 3 h après l'HGPO (mmol*min/L)	n = 146	n = 131
Valeur de départ (moyenne)	2721	2631
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-532	-183
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [±])	-349 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-478 à -221)	

[§] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite avant le traitement de secours par la pioglitazone.

[±] Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.

^a p < 0,0001 comparativement au placebo

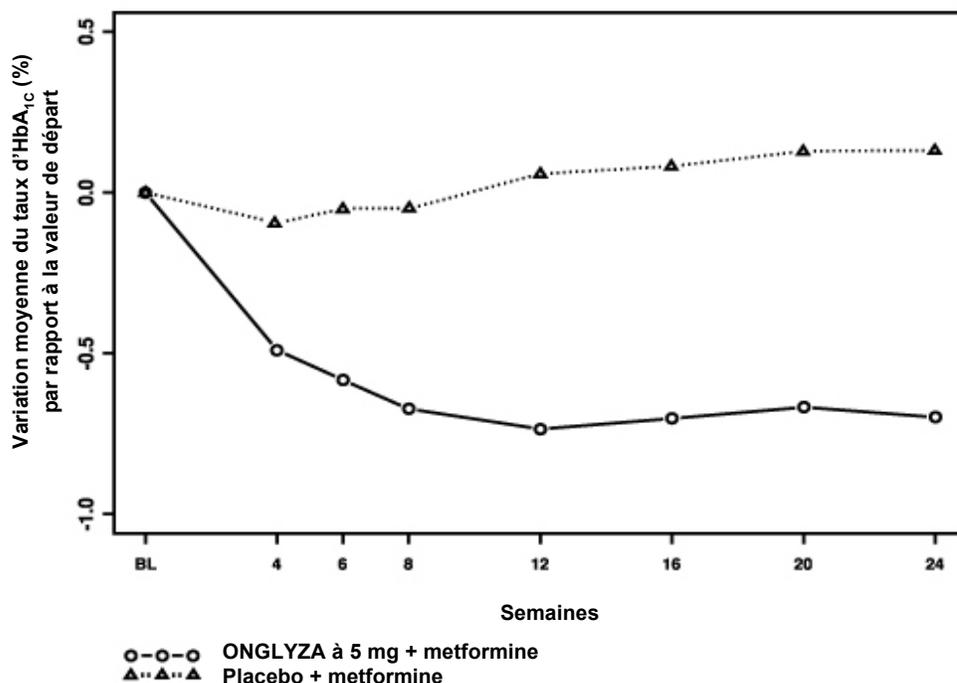
GPP = glycémie postprandiale

HPGO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le pourcentage moyen de variation du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la [figure 1](#). Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (43,5 et 16,6 %, respectivement). La baisse de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale était significativement plus importante chez les patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la

metformine plutôt que le placebo et la metformine (-3,2 et -1,0 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo plutôt que la saxagliptine à 5 mg avec la metformine (27 et 13 %) ont dû abandonner le traitement en raison de la perte de l'équilibre glycémique ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les plus importantes variations moyennes ajustées du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à la saxagliptine à 5 mg ont été observées chez les patients dont le taux d'HbA_{1c} était les plus élevés au départ. Durant cette étude, les effets du traitement sur les paramètres lipidiques étaient comparables pour la saxagliptine et le placebo. De même, le changement du poids corporel a été comparable dans les groupes recevant la saxagliptine et le placebo (baisse de 0,9 kg dans les 2 groupes).

Figure 1 Variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ durant l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association saxagliptine-metformine*



* Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite avant le traitement de secours par la pioglitazone. Variation moyenne par rapport à la valeur de départ (report en aval de la dernière observation [RADO]).

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Les patients qui se sont présentés à toutes les consultations durant les 24 semaines de l'étude initiale et qui n'ont pas eu besoin d'un médicament de secours pour traiter une hyperglycémie étaient admissibles au volet de prolongation de longue durée contrôlé, à double insu. Parmi les

patients qui avaient entrepris le traitement de 24 semaines, 162 (84,8 %) et 149 (83,2 %) recevaient respectivement la saxagliptine (5 mg) et le placebo en association avec la metformine. Les patients qui recevaient la saxagliptine durant l'étude initiale ont continué de recevoir cet agent à la même dose durant le volet de prolongation. L'association saxagliptine-metformine a entraîné une baisse plus importante du taux d'HbA_{1c} que l'association placebo-metformine, et l'écart a été soutenu jusqu'à la 50^e et la 102^e semaine. Le changement du taux d'HbA_{1c} pour le groupe recevant 5 mg de saxagliptine et la metformine (cas observés = 100, RADO = 187) comparativement au groupe recevant le placebo et la metformine (cas observés = 59, RADO = 175) s'établissait à -0,7 % à la 50^e semaine. À la 102^e semaine, le changement du taux d'HbA_{1c} pour le groupe recevant 5 mg de saxagliptine et la metformine (cas observés = 31, RADO = 184) comparativement au groupe recevant le placebo et la metformine (cas observés = 15, RADO = 172) s'établissait encore à -0,7 %.

Ajout à la metformine et à une sulfonilurée

En tout, 257 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine en association avec la metformine et une sulfonilurée chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7 % et 10 % inclusivement) avec l'emploi d'une dose stable combinant la metformine (≥ 1500 mg) et une sulfonilurée (≥ 50 % de la dose maximale recommandée) pendant au moins 8 semaines avant l'inscription à l'étude.

Les patients qui remplissaient les critères d'admission ont participé à une période d'inscription de 2 semaines visant à faire l'évaluation des critères d'inclusion/exclusion. Après cette période d'inscription de 2 semaines, les patients admissibles ont reçu la saxagliptine (5 mg une fois par jour) en double insu ou un placebo correspondant en double insu pendant 24 semaines. Durant la période de traitement à double insu de 24 semaines, les patients ont continué de prendre la metformine et une sulfonilurée à la même dose constante établie au moment de l'inscription. Dans le cas d'un événement hypoglycémique majeur ou d'événements hypoglycémiques mineurs récurrents, la dose de sulfonilurée pouvait être réduite une fois. En l'absence d'hypoglycémie, aucun ajustement posologique (hausse ou réduction de la dose) du médicament à l'étude durant la période de traitement n'était permis.

La saxagliptine, en association avec la metformine et une sulfonilurée, a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie postprandiale que l'association d'un placebo avec la metformine et une sulfonilurée (tableau 7).

Tableau 7 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'essai contrôlé par placebo portant sur l'ajout d'ONGLYZA à la metformine et une sulfonylurée*

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + metformine et une sulfonylurée n = 129	Placebo + metformine et une sulfonylurée n = 128
Taux d'HbA_{1C} (%)	n = 127	n = 127
Valeur de départ (moyenne)	8,4	8,2
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée†)	-0,7	-0,1
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée†)	-0,7‡	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9, -0,5)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA _{1C} < 7 %	31 %§ (39/127)	9 % (12/127)
GPP 2 h après l'HGPO (mmol/L)	n = 115	n = 113
Valeur de départ (moyenne)	14,85	14,54
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée†)	-0,65	0,28
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée†)	-0,93¶	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,77, -0,09)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 121	n = 123
Valeur de départ (moyenne)	8,99	8,63
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée†)	-0,29	0,15
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée†)	-0,44#	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,94, 0,06)	

* Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation avant l'abandon du traitement.

† Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ.

‡ Valeur p < 0,0001, comparaison avec l'association placebo + metformine et une sulfonylurée

§ Signification non testée.

¶ Valeur p = 0,0301, comparaison avec l'association placebo + metformine et une sulfonylurée

Non statistiquement significatif.

Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)

En tout, 455 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé-par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine en association avec l'insuline chez des patients

dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7,5 et 11 % inclusivement) avec l'emploi d'insuline seule (n = 141) ou en association avec une dose stable de metformine (n = 314). Les patients devaient recevoir une dose stable d'insuline (de 30 à 150 unités par jour, inclusivement) avec ou sans metformine, et la dose quotidienne totale d'insuline devait avoir varié de 20 % ou moins pendant au moins 8 semaines avant la sélection. Les patients recevaient de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée (basale) ou une insuline prémélangée. Les patients utilisant une insuline à action brève ont été exclus à moins que l'insuline à action brève n'ait été administrée en tant que composante d'une insuline prémélangée.

Les patients qui remplissaient les critères d'admission ont participé durant 4 semaines à une période de préparation sous placebo à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme d'exercice et durant laquelle ils ont reçu de l'insuline (et de la metformine, le cas échéant) aux doses utilisées avant l'étude. Après cette période de préparation, les patients admissibles ont reçu 5 mg de saxagliptine ou un placebo en plus de leur dose courante d'insuline (et de metformine, le cas échéant). Les patients ont continué à prendre une dose stable d'insuline dans la mesure du possible. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ou qui ont augmenté leur dose d'insuline de plus de 20 % ont reçu un traitement de secours pour passer ensuite à un schéma posologique flexible d'insuline. L'augmentation des doses de saxagliptine et de metformine (le cas échéant) n'était pas autorisée durant cette étude.

L'ajout de saxagliptine à 5 mg à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie postprandiale que l'ajout de placebo à l'insuline avec ou sans metformine (tableau 8). Les patients recevant de la saxagliptine à 5 mg en ajout à l'insuline seule ou à l'insuline en association avec la metformine ont obtenu des réductions du taux d'HbA_{1c} (-0,4 % et -0,4 %, respectivement) semblables à celles observées sous placebo. La proportion de patients qui ont dû abandonner le traitement en raison d'une glycémie mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours a été de 23 % dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg en ajout à l'insuline et de 32 % dans le groupe affecté au placebo en ajout à l'insuline. La dose quotidienne moyenne d'insuline au départ était de 53 unités chez les patients traités par la saxagliptine à 5 mg et de 55 unités chez ceux qui recevaient le placebo. La variation moyenne de la dose quotidienne d'insuline était une hausse de 2 unités dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg et de 5 unités dans le groupe placebo.

Tableau 8 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'essai contrôlé par placebo portant sur l'ajout de la saxagliptine à l'insuline*

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + insuline (+/- metformine) n = 304	Placebo + insuline (+/- metformine) n = 151
Taux d'HbA_{1c} (%)	n = 300	n = 149
Valeur de départ (moyenne)	8,7	8,7

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + insuline (+/- metformine) n = 304	Placebo + insuline (+/- metformine) n= 151
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-0,7	-0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-0,4 [‡]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,6, -0,2)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	17 % [§] (52/300)	7 % (10/149)
GPP 2 h après l'HGPO (mmol/L)	n = 262	n = 129
Valeur de départ (moyenne)	13,9	14,2
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-1,5	-0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-1,3 [¶]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,1, -0,5)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 300	n = 149
Valeur de départ (moyenne)	9,6	9,6
Modification de Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-0,6	-0,3
Différence Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-0,2 [#]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,7, 0,3)	
Dose quotidienne totale moyenne d'insuline (unités)	n = 299	n = 151
Valeur de départ (moyenne)	53	55
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	2	5
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-3 [§]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-6, -1)	

* Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude ou avant le traitement de secours par l'insuline chez les patients ayant besoin d'un tel traitement.
Dose quotidienne totale moyenne d'insuline : population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude.

[†] Moyennes des moindres carrés corrigées pour la valeur de départ et l'utilisation de metformine au départ.

[‡] Valeur p < 0,0001, comparaison avec l'association placebo + insuline

[§] Signification non testée

[¶] Valeur p = 0,0016, comparaison avec l'association placebo + insuline

[#] Non statistiquement significatif

GPP = glycémie postprandiale

HPGO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Au terme de la période de traitement de courte durée de 24 semaines, les patients étaient admissibles à une période de traitement de longue durée à double insu et contrôlée. Les patients ont continué de prendre le médicament à l'étude à l'insu auquel ils avaient été affectés pour la période de traitement de courte durée (saxagliptine à 5 mg ou placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine). Durant la période de traitement de longue durée, des modifications de la dose et du type d'insuline étaient autorisées. Parmi les patients qui ont participé à la période de traitement de longue durée, 268 patients (88,2 % des patients randomisés) et 134 patients (88,7 % des patients randomisés) prenaient la saxagliptine à 5 mg et le placebo plus de l'insuline avec ou sans metformine, respectivement. Les résultats de la période de prolongation ont montré que les réductions du taux d'HbA_{1C} par rapport aux valeurs initiales qui ont été observées dans le groupe recevant la saxagliptine (5 mg) et l'insuline comparativement au groupe recevant le placebo et l'insuline se sont maintenues jusqu'à la semaine 52; la variation du taux d'HbA_{1C} sous la saxagliptine à 5 mg (cas observés = 244) comparativement au placebo (cas observés = 124) a été de -0,4 % à la semaine 52. Les résultats ont été semblables, que les sujets aient utilisé ou non la metformine au départ. Des augmentations de la dose quotidienne totale moyenne d'insuline par rapport au départ ont été observées dans les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 52, la hausse étant numériquement plus faible dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg (5 unités pour la saxagliptine vs 6 unités pour le placebo).

Metformine

Cette étude prospective avec randomisation (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients atteints du diabète de type 2. L'analyse des résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

-une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 manifestations/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 manifestations/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 manifestations/1000 années-patients) ($p = 0,0034$).

-une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 cas/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) ($p = 0,017$).

-une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 cas/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) ($p = 0,011$), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 cas/1000 années-patients) ($p = 0,021$).

-une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 cas/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) ($p = 0,01$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Saxagliptine

Dans des conditions *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite exercent un puissant effet inhibiteur réversible sur la DPP-4, une enzyme pour laquelle ils ont plus d'affinité que pour d'autres enzymes, notamment les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine et son principal métabolite se fixent au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et en prolongent l'activité, mais ne se lient pas de façon durable aux autres enzymes, dont la DPP-8 et la DPP-9. Dans le cadre des essais sur cellules, la saxagliptine a fortement inhibé l'activité de la DPP ancrée à la surface des lymphocytes T, mais n'a pas inhibé l'activation *in vitro* ni *in vivo* des lymphocytes T.

Dans le cadre d'essais *ex vivo* sur des rats, des chiens et des macaques de Buffon, la saxagliptine par voie orale a exercé un effet inhibiteur lié à la dose sur la DPP-4. Durant les études *in vivo* comportant une exposition de courte durée, l'emploi de la saxagliptine chez des rats minces a entraîné une hausse du taux de GLP-1 intact consécutive à la prise d'un repas (effet maximal à la dose de 1 mg/kg). La saxagliptine a également occasionné une hausse de l'insulinémie et une baisse de la glycémie consécutive à une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale dans des modèles d'insulinorésistance et de diabète reproduits chez des rongeurs obèses (effet maximal aux doses allant de 0,4 à 1,3 mg/kg). Durant les études comportant une exposition de longue durée sur un modèle de diabète évolutif reproduit sur des rats ZDF (Zucker Diabetic Fatty), la saxagliptine (4 mg/kg/jour) a retardé l'installation de l'hyperglycémie à jeun et entraîné une amélioration significative de l'équilibre glycémique, comme en témoignaient les résultats de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale. Ces résultats corroborent le mode d'action et les effets antihyperglycémiques de la saxagliptine.

Chlorhydrate de metformine

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au ¹⁴C ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 µg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiant de la metformine est probablement médiée par l'insuline : l'emploi de la metformine se traduit par l'amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose, de même que du coefficient d'efficacité insulinique.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

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

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

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée.

La clairance rénale de la metformine est de 450 mL/min, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le R_f correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

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

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Aucune étude animale n'a été menée avec l'association des produits contenus dans KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) afin d'évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données suivantes sont fondées sur les études sur la saxagliptine et la metformine utilisées séparément.

Toxicité aiguë

Saxagliptine

Administrée en dose unique atteignant 2000 mg/kg à des souris et à des rats, et 25 mg/kg à des macaques de Buffon, la saxagliptine a été bien tolérée. Chez les rongeurs, la dose de 4000 mg/kg a entraîné une baisse passagère du gain pondéral et de l'activité, et/ou la mort des animaux. Chez les singes, des manifestations de toxicité et des cas de mortalité sont survenus à la dose de 50 mg/kg.

Toxicité chronique

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

La toxicité de doses répétées de saxagliptine et de metformine a été évaluée dans une étude de 3 mois chez le chien avec des doses de 5 mg/kg/jour de saxagliptine, 20 mg/kg/jour de metformine et l'association de 1/20 et 5/20 mg/kg/jour de saxagliptine/metformine. L'administration concomitante de saxagliptine et de metformine n'a pas provoqué d'effets toxiques distincts ou additifs chez le chien. La dose sans effet nocif (5/20 mg/kg de saxagliptine/metformine) correspondait à 68 et 1,5 fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose maximale recommandée, soit 5 mg/jour de saxagliptine et 2000 mg/jour de metformine, respectivement.

Saxagliptine

On a évalué le pouvoir toxique de la saxagliptine dans le cadre de plusieurs études comportant l'administration de doses multiples à des souris, des rats, des chiens et des singes. Administrée à des rats durant 6 mois en doses de 2, 20 et 100 mg/kg/jour, la saxagliptine a été bien tolérée, et seule la dose la plus forte a entraîné une hyperplasie lymphoïde splénique et une hystiocytose pulmonaire, toutes deux minimales. La dose sans effet nocif observé (DSENO; 20 mg/kg/jour) correspondait à 36 (mâles) et 78 (femelles) fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose recommandée (5 mg/jour) chez l'homme. Administrée par voie orale à des chiens durant 12 mois en doses de 5 et 10 mg/kg/jour, la saxagliptine a occasionné des manifestations de toxicité intestinale, comme en témoignait la présence de sang et de mucus dans les selles. La DSENO s'établissait à 1 mg/kg/jour (correspondant à 4 fois la dose recommandée chez l'homme). Chez le singe, les principales altérations des organes cibles incluaient des lésions cutanées (croûtes, érosion et ulcération), l'hyperplasie lymphoïde (surtout splénique et médullaire) et l'infiltration de plusieurs tissus par des cellules mononucléaires. La peau s'est cicatrisée durant le traitement, et il y a eu régression des modifications cutanées et microscopiques après une période de rétablissement sans traitement. Les ASC liées à la dose n'entraînant pas de telles modifications correspondaient à 1 à 3 fois la dose recommandée chez l'homme.

Pouvoir cancérogène

Saxagliptine

Les études portant sur le pouvoir cancérogène de la saxagliptine se sont étalées sur 2 ans et ont comporté l'administration par voie orale de doses de 50, 250 et 600 mg/kg/jour à des souris et de 25, 75, 150 et 300 mg/kg/jour à des rats. Aucune tumeur ne s'est formée chez les souris ou les rats qui avaient reçu les doses de saxagliptine les plus fortes. La dose maximale étudiée chez les souris entraînait une exposition (ASC) correspondant à environ 900 (mâles) et 1210 (femelles) fois l'exposition secondaire à la prise de la dose recommandée chez l'homme (5 mg/jour). Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 370 (mâles) et 2300 (femelles) fois l'exposition secondaire à la prise de la dose recommandée chez l'homme.

Chlorhydrate de metformine

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

Pouvoir mutagène

Saxagliptine

On a évalué le pouvoir mutagène et clastogène de la saxagliptine employée en concentrations élevées donnant lieu à une forte exposition, dans le cadre d'une batterie de tests de génotoxicité, dont le test d'Ames réalisé *in vitro* sur bactéries, le test de cytogénèse *in vitro* sur cultures primaires de lymphocytes humains, le test du micronoyau et le test de réparation de l'ADN menés *in vivo* par voie orale sur des rats, et le test de cytogénèse *in vivo* ou *in vitro* sur lymphocytes du sang périphérique de rats. À la lumière des résultats regroupés de ces tests, la saxagliptine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène ou clastogène. Son principal métabolite n'a pas eu d'effet mutagène dans le cadre du test d'Ames réalisé *in vitro* sur bactéries.

Chlorhydrate de metformine

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

Effet sur la reproduction

Saxagliptine

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée sur des rats, on a administré par gavage des doses de 100, 200 et 400 mg/kg/jour à des rats mâles durant 2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'à la date prévue de leur sacrifice (environ 4 semaines en tout) et des doses de 125, 300 et 750 mg/kg/jour à des rates durant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de la gestation. Aucun effet nocif sur la fertilité n'a été observé après l'administration des doses de 200 mg/kg/jour (mâles) et de 125 mg/kg/jour (femelles) entraînant des expositions respectives (ASC) égales à environ 630 (mâles) et 805 (femelles) fois l'exposition secondaire à la prise de la dose recommandée chez l'homme. Après l'emploi des doses plus fortes, toxiques pour les mères (300 et 750 mg/kg/jour; égales à environ 2150 et 6375 fois la dose recommandée chez l'homme), on a observé un plus grand nombre de résorptions fœtales. La dose de 750 mg/kg (égale à environ 6375 fois la dose recommandée chez l'homme) a eu d'autres effets sur le cycle œstral, la fécondité, l'ovulation et l'implantation des ovules fécondés.

Chlorhydrate de metformine

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

Effet sur le développement

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

L'administration concomitante de saxagliptine et de metformine à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse n'a produit aucun effet embryolétal ou tératogène chez l'une ou l'autre espèce lorsque les doses administrées allaient jusqu'à 25/600 mg/kg/jour chez les rats (exposition selon l'ASC 100 et 10 fois l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme de 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine, respectivement) et 40/50 mg/kg/jour chez le lapin (exposition selon l'ASC 249 et 1,1 fois l'exposition obtenue à la dose maximale recommandée chez l'homme de la saxagliptine et la metformine, respectivement).

Chez le rat, une incidence accrue d'ossification retardée de la cage thoracique (un effet toxique mineur sur le développement) a été observé chez les fœtus de femelles ayant reçu des doses de 25/600 mg/kg/jour de saxagliptine/metformine. Ce résultat est survenu en présence de toxicité maternelle incluant des pertes pondérales de 5 à 6 % pendant les jours 13 à 18 de la période de gestation, et des réductions connexes de l'ingestion d'aliments par la mère.

Chez le lapin, l'administration concomitante de saxagliptine/metformine à raison de 40/50 mg/kg/jour a été mal tolérée chez un sous-groupe de mères (12 sur 30), entraînant le décès, un état moribond ou l'avortement. Le taux accru de mortalité chez les lapines gravides était lié à la metformine et spécifique de l'espèce (n'a pas été observé chez le rat). Parmi les mères survivantes et ayant une portée évaluable, la toxicité était limitée à des réductions marginales du poids corporel pendant les jours 21 à 29 de la période de gestation. Un effet toxique connexe sur le développement a été observé dans ces portées, incluant des baisses du poids corporel fœtal de 7 %, et une faible incidence d'ossification retardée de l'os hyoïde du fœtus.

Saxagliptine

Aucune des doses de saxagliptine étudiées chez la rate ou la lapine n'a eu d'effet tératogène. À la dose la plus forte, d'au moins 240 mg/kg/jour (> 1560 fois l'exposition [ASC] observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme), la saxagliptine a causé chez les fœtus des rates un léger retard réversible de l'ossification des os du bassin. On a observé des manifestations de toxicité chez les mères et une baisse du poids des fœtus après l'administration de 900 mg/kg/jour (correspondant à 8290 fois la dose recommandée chez l'homme). Chez les lapines, les effets de la saxagliptine se sont limités à des modifications mineures du squelette observées seulement après l'administration de doses toxiques pour les mères (200 mg/kg/jour, soit 1420 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme).

Administrée à des rates à compter du 6^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de la lactation, la saxagliptine a occasionné une baisse du poids corporel des ratons mâles et femelles issus seulement des mères qui avaient reçu cet agent en dose toxique (> 250 mg/kg/jour, soit > 1690 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez

l'homme). Aucune manifestation de toxicité fonctionnelle ou comportementale n'a été observée chez les petits des rates, peu importe la dose de saxagliptine étudiée.

Chlorhydrate de metformine

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA et al. Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med. Chem.* 2005;48:5025-37.
2. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(Suppl. 2) : S1 à S201.
3. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Critical Care Medicine* 2009; 32 (9):1649-55.
4. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
5. Monographie de GLUCOPHAGE, Sanofi-Aventis Canada Inc.
6. Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS et al. Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 2006;445:9-18.
7. Metzler WJ, Yanchunas J, Weigelt C et al. Involvement of DPP-IV catalytic residues in enzyme saxagliptin complex formation. *Protein Sci.* 2008;17:240-50.
8. Rosenstock J, Sankoh S et List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Met* 2008;10:376–86.
9. Vilsboll T, Krarup T, Deacon C, Madsbad S, Holst J. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-613.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-1326.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOUMATEURS

[P_x] KOMBOGLYZE[®]

**comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de
metformine**

**(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de
chlorhydrate de metformine)**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de KOMBOGLYZE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KOMBOGLYZE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

RAISON D'UTILISER CE MÉDICAMENT

KOMBOGLYZE est utilisé en ajout à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 déjà traités par :

- la saxagliptine (ONGLYZA[®]) et la metformine ou chez qui un traitement par la metformine seule n'a pas permis de réduire suffisamment la glycémie;
- la saxagliptine (ONGLYZA[®]), la metformine et une sulfonylurée ou chez qui un traitement par la metformine et une sulfonylurée seules n'a pas permis de réduire suffisamment la glycémie;
- la saxagliptine (ONGLYZA[®]), la metformine et l'insuline ou chez qui un traitement par la metformine et l'insuline seules n'a pas permis de réduire suffisamment la glycémie.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

KOMBOGLYZE contient de la saxagliptine et du chlorhydrate de metformine.

La saxagliptine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). La saxagliptine contribue à améliorer le taux de sucre dans le sang après un repas. La saxagliptine aide aussi à abaisser le taux de sucre dans le sang entre les repas ainsi que la quantité de sucre produite par l'organisme.

La metformine est un membre de la classe des biguanides, qui aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

L'insuline est une hormone qui aide à maîtriser le taux de sucre (glucose) dans le sang. Quand vous avez le diabète de type 2, votre organisme ne fabrique pas suffisamment

d'insuline et/ou l'insuline fabriquée par votre organisme n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Le glucose s'accumule alors dans le sang, ce qui peut entraîner de graves problèmes de santé.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas KOMBOGLYZE si vous :

- êtes atteint d'un diabète instable ou insulino-dépendant (type 1);
- êtes atteint d'une acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique [quantité accrue de cétones dans le sang ou l'urine] ou d'une acidose lactique [trop grande quantité d'acide dans le sang] ou avez des antécédents d'acidocétose ou d'acidose lactique);
- avez ou avez eu des problèmes de foie ou de rein;
- présentez une insuffisance cardiaque ou un collapsus cardiovasculaire (interruption brutale de la circulation sanguine) ou une insuffisance cardiorespiratoire;
- buvez beaucoup d'alcool;
- présentez des facteurs de stress, une infection grave, une blessure, ou devez subir une opération ou êtes en période de convalescence;
- souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau);
- allaitez;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants ou d'agents de contraste. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir quand arrêter de prendre KOMBOGLYZE et quand reprendre le traitement;
- présentez une allergie (y compris un œdème de Quincke/une anaphylaxie) à la saxagliptine, à la metformine ou à tout autre ingrédient de KOMBOGLYZE (voir la section «INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX») ou êtes allergique à d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-4.

INGRÉDIENTS MÉDICINAUX

Saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine) et chlorhydrate de metformine.

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX

Stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, polyéthylène glycol 3350, povidone, dioxyde de titane, talc et oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg/500 mg) ou oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg/1000 mg) ou une association d'oxydes de fer rouge et jaune (comprimés à 2,5 mg/850 mg).

FORMES PHARMACEUTIQUES

KOMBOGLYZE est offert en comprimés contenant de la saxagliptine et du chlorhydrate de metformine dosés à 2,5 mg/500 mg, à 2,5 mg/850 mg ou à 2,5 mg/1000 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

KOMBOGLYZE contient de la metformine et peut dans de rares cas entraîner une acidose lactique. Une acidose lactique peut entraîner le décès et doit être traitée en milieu hospitalier. L'alcool peut accentuer le risque d'acidose lactique. Évitez de boire de l'alcool en grande quantité pendant votre traitement par KOMBOGLYZE.

Acidose lactique

Cessez de prendre KOMBOGLYZE et consultez votre médecin si vous présentez les symptômes suivants d'acidose lactique :

- Vous vous sentez très faible et fatigué.
- Vous avez des douleurs musculaires inhabituelles (anormales).
- Vous avez de la difficulté à respirer.
- Vous avez des douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.
- Vous ressentez une sensation de froid, surtout dans les bras et les jambes.
- Vous vous sentez étourdi ou avez une sensation de tête légère.
- Vous avez une sensation de fatigue et de somnolence inhabituelles.
- Vos battements cardiaques sont lents ou irréguliers.
- Votre état de santé change brusquement.

AVANT de commencer à prendre KOMBOGLYZE, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

- avez ou avez eu des problèmes de rein;
- avez ou avez eu des problèmes de foie;
- êtes atteint ou avez été atteint d'insuffisance cardiaque;
- consommez de grandes quantités d'alcool de façon régulière ou des quantités excessives sur de courtes périodes;
- êtes déshydraté (vous avez perdu de grandes quantités de liquide dans votre organisme), ce qui peut se produire si vous faites de la fièvre, si vous avez des vomissements ou de la diarrhée. Une déshydratation peut aussi survenir si vous transpirez beaucoup lors d'une activité ou d'un exercice physique et ne buvez pas assez de liquides;
- devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants ou d'agents de contraste;
- devez subir une opération;
- avez eu une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral;
- vous sentez très faible et fatigué;
- avez eu une réaction allergique à d'autres inhibiteurs de la DPP-4;
- êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une acidocétose diabétique (quantité accrue de cétones dans le sang ou l'urine);
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;

- allaitez ou prévoyez allaiter;
- êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a pas été vérifiée;
- avez ou avez eu des problèmes de pancréas, comme une inflammation du pancréas (pancréatite);
- avez une carence en vitamine B₁₂.

Des cas d'**insuffisance cardiaque** ont été signalés chez des patients traités par KOMBOGLYZE. Une **insuffisance cardiaque** survient lorsque le cœur n'est pas capable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de l'organisme. Vous présentez un risque accru d'**insuffisance cardiaque** si vous avez ou avez eu :

- une maladie cardiaque ou une maladie des vaisseaux sanguins, y compris une insuffisance cardiaque ou une crise cardiaque;
- une maladie des reins;
- plusieurs facteurs de risque de maladie cardiaque.

Les symptômes d'insuffisance cardiaque peuvent comprendre : fatigue, enflure des chevilles, prise de poids rapide et essoufflement accru, en particulier en position allongée. Il s'agit d'une situation grave. Si c'est le cas, vous devez communiquer immédiatement avec votre médecin ou vous rendre à l'hôpital.

L'emploi de KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec KOMBOGLYZE. Informez votre médecin si vous prenez :

- d'autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide;
- du furosémide;
- de la nifédipine;
- des agents cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprime et vancomycine);
- d'autres médicaments qui ont tendance à provoquer une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
 - les diurétiques thiazidiques et autres (pilules favorisant l'élimination de l'eau)
 - les corticostéroïdes
 - les phénothiazines
 - les agents thyroïdiens
 - les œstrogènes (avec et sans progestogène)
 - les contraceptifs oraux
 - la phénytoïne
 - l'acide nicotinique
 - les sympathomimétiques
 - les bloqueurs des canaux calciques
 - l'isoniazide
 - les bêta₂-agonistes
- des inhibiteurs de l'ECA (pouvant abaisser la glycémie).

Énumérez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance, de médicaments en vente libre ou de produits à base de plantes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin. Votre médecin vous indiquera la quantité de comprimés KOMBOGLYZE à prendre et le moment pour ce faire.

KOMBOGLYZE doit être pris deux fois par jour avec les repas.

SURDOSE

Si vous avez pris plus de comprimés KOMBOGLYZE que prescrit ou si vous soupçonnez une surdose, communiquez immédiatement avec votre médecin, une infirmière ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose de KOMBOGLYZE, prenez-la avec des aliments dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si vous vous en rendez compte au moment où il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires courants : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, maux de tête, diarrhée, nausées, maux d'estomac, ballonnement abdominal, flatulences et perte d'appétit.

L'hypoglycémie peut être plus fréquente chez les patients déjà traités au moyen d'une sulfonylurée ou d'insuline. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, vous devez mesurer votre taux de sucre et, s'il est bas, prendre les mesures qui s'imposent afin de le corriger. Vous devez par la suite communiquer avec votre professionnel de la santé. Parmi les symptômes d'hypoglycémie, on compte tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale intense et persistante pouvant s'accompagner de vomissements.		X	X
Graves douleurs articulaires invalidantes		X	
Rare			
Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) : <ul style="list-style-type: none"> • Faiblesse, fatigue ou malaise marqués • Douleurs musculaires inhabituelles • Difficulté à respirer • Malaises inhabituels ou imprévus à l'estomac • Sensation de froid • Étourdissements ou sensation de tête légère • Fatigue et somnolence inhabituelles • Ralentissement soudain des battements cardiaques ou apparition soudaine de battements cardiaques irréguliers 			X
Très rare			
Réactions allergiques (hypersensibilité) : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler.		X	X
Pemphigoïde bulleuse (réaction cutanée grave) : Formation d'ampoules sur la peau, rougeur, desquamation de la peau.		X	
Inconnu			
Insuffisance cardiaque (une faiblesse du cœur) : fatigue, enflure des chevilles, essoufflement accru, en particulier en position allongée et prise de poids rapide.			X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de KOMBOGLYZE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à température ambiante (15 à 25 °C).

Gardez les comprimés KOMBOGLYZE hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html
- En composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - Par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au : Programme Canada Vigilance

Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut obtenir les renseignements les plus récents, ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

www.astrazeneca.ca ou en communiquant avec

AstraZeneca Canada Inc. au :

Renseignements : 1-800-461-3787

Customer Inquiries : 1-800-668-6000

Cette notice a été préparée par :

AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4

KOMBOGLYZE® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées d'AstraZeneca AB, utilisées sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2012 – 2018

Dernière révision : 20 mars 2018