

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE  
MÉDICAMENT

Pr **NESINA**<sup>®</sup>

alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine)

Comprimés à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

**Code ATC : A10BH04**  
**Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)**

Takeda Canada Inc. Oakville (Ontario) L6H 0J8 www.takedacanada.com	Date de rédaction : 24 octobre 2018
--	--

Numéro de contrôle de la présentation : 217457

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	41
TOXICOLOGIE.....	43
RÉFÉRENCES.....	46
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>47</b>

**Pr NESINA®**  
**alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine)**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Voie orale	Comprimés à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg	Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

NESINA® est indiqué pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète sucré de type 2

- en monothérapie comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients auxquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance;
- en association avec la metformine lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus la metformine seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec une sulfonylurée lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une sulfonylurée seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec la pioglitazone lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus la pioglitazone seule ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec la pioglitazone et la metformine lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une bithérapie avec ces agents ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une dose stable d'insuline (avec ou sans metformine) ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

**Gériatrie (patients âgés d'au moins 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA® doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de NESINA<sup>®</sup> chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, NESINA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé dans cette population.

## **CONTRE-INDICATIONS**

NESINA<sup>®</sup> est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

NESINA<sup>®</sup> ne doit pas être administré aux patients atteints de diabète sucré de type 1 ni pour le traitement de la cétoacidose diabétique.

### **Système cardiovasculaire**

L'expérience clinique dans l'emploi de NESINA<sup>®</sup> est limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III et IV de la New York Heart Association (NYHA). NESINA<sup>®</sup> doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### **Hépatique**

Il y a eu des cas signalés après la commercialisation d'insuffisance hépatique mortelle ou non chez les patients traités par NESINA<sup>®</sup>, mais certains rapports ne contiennent pas suffisamment d'information pour établir la cause probable (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients atteints d'un diabète de type 2 peuvent présenter une stéatose hépatique qui peut causer des anomalies aux tests de la fonction hépatique, et ils peuvent aussi présenter d'autres formes de maladie du foie, dont la plupart peuvent être traitées ou prises en charge. Il est donc recommandé d'obtenir un bilan hépatique et d'évaluer le patient avant d'instaurer le traitement par NESINA<sup>®</sup>. NESINA<sup>®</sup> doit être instauré avec prudence chez les patients présentant des anomalies aux tests de la fonction hépatique.

Réaliser rapidement les tests de la fonction hépatique chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, notamment la fatigue, l'anorexie, une gêne abdominale supérieure du côté droit, des urines foncées ou la jaunisse. Dans ce contexte clinique, si le patient présente des élévations cliniquement significatives du taux d'enzymes hépatiques et si les anomalies aux tests de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, il faut interrompre le traitement par NESINA<sup>®</sup> et effectuer des examens pour établir la cause probable.

NESINA<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Pancréatite**

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec NESINA<sup>®</sup> lors des essais cliniques et après la commercialisation. Des cas de pancréatite aiguë, notamment des cas mortels ou non de pancréatite hémorragique ou nécrosante, ont été signalés chez des patients prenant NESINA<sup>®</sup> et d'autres agents de cette classe. Après instauration du traitement par NESINA<sup>®</sup>, il convient de surveiller attentivement l'apparition de signes ou symptômes de pancréatite. Si l'on soupçonne une pancréatite, le traitement par NESINA<sup>®</sup> doit être arrêté rapidement et une prise en charge appropriée doit être instaurée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité graves chez les patients traités par NESINA<sup>®</sup>, notamment des cas d'anaphylaxie, d'angioedème et des réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées après la commercialisation et ont été associées à d'autres inhibiteurs de la DPP-4. Un seul cas de maladie sérique a été observé avec NESINA<sup>®</sup> lors d'un essai clinique. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut envisager d'arrêter le traitement par NESINA<sup>®</sup>. Utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angioedème avec un autre inhibiteur de la DPP-4, car on ignore si ces patients ont une prédisposition à l'angioedème avec NESINA<sup>®</sup>.

### **Hypoglycémie**

Comme les sulfonyleurées et l'insuline sont connues pour causer l'hypoglycémie, une dose réduite de sulfonyleurée ou d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec NESINA<sup>®</sup> (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prudence est de rigueur lorsque NESINA<sup>®</sup> est utilisé en association avec la metformine et la pioglitazone, car un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec ce schéma.

### **Peau**

#### **Pemphigoïde bulleuse**

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation de NESINA<sup>®</sup> et d'autres inhibiteurs du DPP-4 après leur commercialisation. Les patients dont le cas a été signalé se sont généralement rétablis après l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4 et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à action locale ou générale.

Il faut aviser les patients de signaler l'apparition de cloques ou d'érosions au cours d'un traitement par NESINA<sup>®</sup>. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le

traitement par NESINA<sup>®</sup> et envisager d'orienter le patient vers un dermatologue afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat.

### **Fonction rénale**

Comme un ajustement posologique est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave, ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer NESINA<sup>®</sup> et périodiquement par la suite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une IRT nécessitant une dialyse est limitée et NESINA<sup>®</sup> doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

L'emploi de NESINA<sup>®</sup> chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études particulières ou comportant une comparaison appropriée. Les études chez les animaux n'indiquent pas d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité sur le développement (voir TOXICOLOGIE). Par mesure de précaution, NESINA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

#### **Femmes qui allaitent**

On ignore si NESINA<sup>®</sup> est excrété dans le lait maternel. Chez le rat, l'alogliptine passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. NESINA<sup>®</sup> ne doit donc pas être administré aux femmes qui allaitent.

#### **Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de NESINA<sup>®</sup> chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, NESINA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé dans cette population.

#### **Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA<sup>®</sup> doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

La réponse à tous les traitements antidiabétiques doit être surveillée par des mesures périodiques de la glycémie et du taux d'HbA1c, afin d'abaisser ces taux dans la plage des valeurs normales. L'HbA1c est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise glycémique à long terme.

Puisqu'il est nécessaire d'ajuster la posologie d'après la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA<sup>®</sup> et périodiquement par la suite.

Les patients atteints d'un diabète de type 2 peuvent présenter une stéatose hépatique qui peut causer des anomalies aux tests de la fonction hépatique, et ils peuvent aussi présenter d'autres formes de maladie du foie, dont la plupart peuvent être traitées ou prises en charge. Il est donc recommandé d'obtenir un bilan hépatique et d'évaluer le patient avant d'instaurer le traitement par NESINA<sup>®</sup>. NESINA<sup>®</sup> doit être instauré avec prudence chez les patients présentant des anomalies aux tests de la fonction hépatique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables liés au médicament**

NESINA<sup>®</sup> a été généralement bien toléré lors des études cliniques contrôlées. Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez les patients traités par l'alogliptine à 25 mg étaient les céphalées (5,7 %), une infection des voies respiratoires supérieures (5,7 %) et une rhinopharyngite (5,6 %).

L'incidence des effets indésirables graves était faible dans les deux groupes de traitement (5,7 % pour l'alogliptine à 25 mg et 3,2 % pour le placebo). L'effet indésirable grave lié au traitement le plus souvent signalé chez les patients traités par l'alogliptine à 25 mg était l'hypoglycémie (0,12 %). Les principales causes des abandons du traitement par NESINA<sup>®</sup> à 25 mg survenant plus fréquemment qu'avec le placebo étaient une diminution de la clairance rénale de la créatinine (0,6 %), une augmentation de la créatinine dans le sang (0,2 %), une insuffisance rénale (0,2 %), des vomissements (0,1 %), un œdème périphérique (0,1 %), de l'anxiété (0,1 %) et une insuffisance cardiaque congestive (< 0,1 %).

#### *Pancréatite*

Dans une analyse regroupée de 14 études de phase II et III, dont un essai sur les résultats cardiovasculaires, la pancréatite a été signalée chez 11 patients sur 5 902 (0,2 %) ayant reçu NESINA à 25 mg une fois par jour, comparativement à 5 patients sur 5 183 ( $\leq 0,1$  %) ayant reçu les agents de comparaison (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique). Au cours de l'étude terminée et portant sur les résultats cardiovasculaires, une pancréatite a été signalée chez 10 sujets (0,4 %) au sein du groupe recevant l'alogliptine et chez 7 sujets (0,3 %) faisant partie du groupe placebo, ce qui équivaut à des taux de déclaration de 3 et 2 événements par 1 000 années avec l'alogliptine et le placebo, respectivement.

#### *Réactions d'hypersensibilité graves*

Des événements cutanés graves et un seul événement de maladie sérique ont été déclarés chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques de NESINA<sup>®</sup> dans les essais cliniques. Après la

commercialisation, des cas d'anaphylaxie, d'angioœdème et de réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés avec NESINA<sup>®</sup> (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Au total, 9 405 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont 3 750 patients traités par NESINA<sup>®</sup> à 25 mg et 2 476 patients traités par NESINA<sup>®</sup> à 12,5 mg, ont participé à des études cliniques à double insu contrôlées par placebo ou par médicament actif, dont une de phase II et douze de phase III. De plus, une étude sur les résultats cardiovasculaires a été menée auprès de 5 380 patients atteints de diabète sucré de type 2 et ayant connu un syndrome coronarien aigu récent, et 2 701 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'alogliptine et 2 679 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur la maîtrise glycémique et son innocuité en monothérapie, en traitement d'association initial avec la metformine ou la pioglitazone, et en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonylurée, à la pioglitazone (avec ou sans metformine ou sulfonylurée) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Le **Tableau 1** présente les effets indésirables, quelle que soit la causalité, observés chez les patients traités par NESINA<sup>®</sup> à 25 mg et dont l'incidence est  $\geq 1$  % et supérieure à celle dans le groupe placebo d'après une analyse regroupée de 13 études contrôlées de phase II et de phase III.

**Tableau 1. Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA<sup>®</sup> et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées\***

Système ou organe/ terme privilégié	Alogliptine à 25 mg (n = 3 749)	Placebo (n = 793)	Agent de comparaison actif (n = 2 257)	Tous les agents de comparaison (n = 3 050)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
Anémie	74 (2,0 %)	9 (1,1 %)	53 (2,3 %)	62 (2,0 %)
Neutropénie	38 (1,0 %)	1 (0,1 %)	39 (1,7 %)	40 (1,3 %)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur abdominale	48 (1,3 %)	5 (0,6 %)	28 (1,2 %)	33 (1,1 %)



**Tableau 1. Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA<sup>®</sup> et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées\***

<b>Système ou organe/ terme privilégié</b>	<b>Alogliptine à 25 mg (n = 3 749)</b>	<b>Placebo (n = 793)</b>	<b>Agent de comparaison actif (n = 2 257)</b>	<b>Tous les agents de comparaison (n = 3 050)</b>
Douleurs abdominales supérieures	45 (1,2 %)	8 (1,0 %)	18 (0,8 %)	26 (0,9 %)
Constipation	62 (1,7 %)	12 (1,5 %)	40 (1,8 %)	52 (1,7 %)
Nausées	89 (2,4 %)	17 (2,1 %)	50 (2,2 %)	67 (2,2 %)
Douleur dentaire	40 (1,1 %)	7 (0,9 %)	16 (0,7 %)	23 (0,8 %)
Vomissements	45 (1,2 %)	9 (1,1 %)	30 (1,3 %)	39 (1,3 %)
<b>Troubles généraux et troubles au site d'administration</b>				
Fatigue	49 (1,3 %)	9 (1,1 %)	37 (1,6 %)	46 (1,5 %)
Œdème périphérique	91 (2,4 %)	16 (2,0 %)	57 (2,5 %)	73 (2,4 %)
Pyrexie	42 (1,1 %)	7 (0,9 %)	39 (1,7 %)	46 (1,5 %)
<b>Infections et infestations</b>				
Gastro-entérite	48 (1,3 %)	8 (1,0 %)	30 (1,3 %)	38 (1,2 %)
Grippe	105 (2,8 %)	17 (2,1 %)	86 (3,8 %)	103 (3,4 %)
Rhinopharyngite	192 (5,1 %)	35 (4,4 %)	99 (4,4 %)	134 (4,4 %)
Pharyngite	60 (1,6 %)	9 (1,1 %)	31 (1,4 %)	40 (1,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	196 (5,2 %)	36 (4,5 %)	95 (4,2 %)	131 (4,3 %)
<b>Examens</b>				
Augmentation de la protéine C-réactive	43 (1,1 %)	3 (0,4 %)	27 (1,2 %)	30 (1,0 %)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	58 (1,5 %)	4 (0,5 %)	41 (1,8 %)	45 (1,5 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>				
Dyslipidémie	94 (2,5 %)	12 (1,5 %)	87 (3,9 %)	99 (3,2 %)
Hypercholestérolémie	45 (1,2 %)	9 (1,1 %)	29 (1,3 %)	38 (1,2 %)
<b>Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs</b>				
Arthralgie	102 (2,7 %)	20 (2,5 %)	72 (3,2 %)	92 (3,0 %)

**Tableau 1. Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA<sup>®</sup> et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées\***

Système ou organe/ terme privilégié	Alogliptine à 25 mg (n = 3 749)	Placebo (n = 793)	Agent de comparaison actif (n = 2 257)	Tous les agents de comparaison (n = 3 050)
Dorsalgie	125 (3,3 %)	19 (2,4 %)	86 (3,8 %)	105 (3,4 %)
Spasmes musculaires	37 (1,0 %)	7 (0,9 %)	14 (0,6 %)	21 (0,7 %)
Douleurs musculo-squelettiques	38 (1,0 %)	7 (0,9 %)	28 (1,2 %)	35 (1,1 %)
Douleurs dans les extrémités	80 (2,1 %)	16 (2,0 %)	57 (2,5 %)	73 (2,4 %)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Neuropathie diabétique	37 (1,0 %)	1 (0,1 %)	17 (0,8 %)	18 (0,6 %)
Céphalées	203 (5,4 %)	30 (3,8 %)	113 (5,0 %)	143 (4,7 %)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	66 (1,8 %)	10 (1,3 %)	45 (2,0 %)	55 (1,8 %)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Prurit	48 (1,3 %)	2 (0,3 %)	12 (0,5 %)	14 (0,5 %)
Éruptions cutanées	53 (1,4 %)	7 (0,9 %)	27 (1,2 %)	34 (1,1 %)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	147 (3,9 %)	26 (3,3 %)	102 (4,5 %)	128 (4,2 %)

\* Inclut les données provenant d'une analyse intérimaire (52 semaines) pour l'étude SYR-322\_305

**Effets indésirables peu fréquents survenus au cours des essais cliniques chez au moins 0,1 % et moins de 1 % des sujets (liés au médicament et de fréquence supérieure à celle observée avec le placebo dans les études regroupées en monothérapie et dans des études de phase III contrôlées par placebo)**

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : leucopénie, lymphocytose, neutropénie

**Troubles cardiaques** : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, palpitations

**Troubles de la vue** : vision trouble

**Troubles gastro-intestinaux** : gêne abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, fissure anale, constipation, dyspepsie, entérocologie, douleur gastro-intestinale, douleur dentaire, hernie ombilicale, vomissements

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, fatigue, douleur thoracique non cardiaque, œdème

**Troubles du système immunitaire** : hypersensibilité, maladie sérique

**Infections et infestations** : amygdalite aiguë, bronchite, infection fongique, infection cutanée fongique, herpès simplex, zona, rhinopharyngite, herpès buccal

**Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention** : contusion, accident de la route, égratignure

**Examens** : augmentation du taux d'alanine aminotransférase, élévation de la tension artérielle, augmentation des taux de triglycérides dans le sang, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), anomalie de l'intervalle ST-T à l'ECG, anomalie de l'onde T à l'ECG, inversion de l'onde T à l'ECG, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, gain pondéral

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : perte d'appétit, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie

**Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs** : bursite, douleur à l'aîne, raideur articulaire, contracture musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, gêne musculo-squelettique, douleurs musculo-squelettiques

**Troubles du système nerveux** : trouble de l'attention, dysgueusie, léthargie, déficience de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, sommeil de mauvaise qualité, sciatique, syncope, céphalées de tension, tremblements

**Troubles psychiatriques** : agitation, perte de libido, cauchemars

**Troubles rénaux et urinaires** : albuminurie, dysurie, hématurie

**Troubles du système de reproduction et troubles mammaires** : dysfonction érectile

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée, embolie pulmonaire

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : acné, cloques, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite de contact, toxidermie, peau sèche, érythème, hyperhidrose, neurodermatite, prurit généralisé, éruption cutanée (incluant éruption maculaire ou papulaire), exfoliation de la peau, dermatose pustuleuse sous-cornée

**Troubles vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

Dans l'ensemble, aucune tendance cliniquement significative n'a été observée pour les résultats de laboratoire anormaux chez les patients traités par NESINA<sup>®</sup> comparativement aux patients sous placebo ou traités par des agents de comparaison actifs.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite aiguë, reflux gastro-œsophagien

**Troubles hépatobiliaires :** dysfonctionnement hépatique, notamment insuffisance hépatique  
**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :** affections cutanées exfoliatives, notamment syndrome de Stevens-Johnson, angioœdème, urticaire, pemphigoïde bulleuse  
**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :** arthralgie

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'alogliptine est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) est négligeable (voir PHARMACOCINÉTIQUE). En outre, l'alogliptine ne stimule pas et n'inhibe pas les principaux isoformes CYP humains aux concentrations atteintes avec la dose recommandée d'alogliptine à 25 mg. Par conséquent, l'alogliptine ne devrait pas interagir avec les substances qui stimulent, inhibent ou sont des substrats connus des enzymes du cytochrome P450. De plus, les données cliniques semblent indiquer que des interactions avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P ne sont pas probables, et lors des études cliniques, aucune interaction médicament-médicament n'a été observée entre l'alogliptine et d'autres médicaments excrétés par les reins.

### Interactions médicament-médicament

*Les médicaments figurant dans ce tableau proviennent de rapports de cas ou d'études sur les interactions médicamenteuses, ou d'interactions possibles en raison de l'ampleur et de la gravité prévues de l'interaction (p. ex., pour ceux identifiés comme étant contre-indiqués).*

**Tableau 2. Effet de l'alogliptine sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'atorvastatine (un substrat du CYP3A4) augmente de 13 % la $C_{max}$ de l'atorvastatine, n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de l'atorvastatine et augmente de 14 % l'ASC de l'atorvastatine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Cimétidine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cimétidine (un inhibiteur des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de la cimétidine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Digoxine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la digoxine (un substrat de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de la digoxine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Éthinyl œstradiol	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'éthinyl œstradiol	Aucun ajustement posologique n'est recommandé

		(un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'éthynil œstradiol.	
Glyburide	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et du glyburide (un substrat du CYP2C9) augmente de 15 % la $C_{max}$ du glyburide et n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ et l'ASC du glyburide.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Metformine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine (un substrat des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ et le $T_{max}$ de la metformine et augmente de 19 % l'ASC de la metformine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Noréthindrone	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la noréthindrone (un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de la noréthindrone.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la pioglitazone (un substrat du CYP2C8) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de la pioglitazone.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Warfarine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la warfarine (un substrat du CYP1A2/2C9) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ , l'ASC et les paramètres pharmacodynamiques de la warfarine R ou S (temps de Quick ou RIN).	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Mélange de caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphan, fexofénadine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2), du tolbutamide (substrat du CYP2C9) ou du midazolam (substrat du CYP3A4). L'administration concomitante augmente de 32 % la $C_{max}$ du dextrométhorphan (substrat du CYP2D6), n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ du dextrométhorphan et augmente de 27 % l'ASC du dextrométhorphan. L'administration concomitante augmente de 17 % la $C_{max}$ de la fexofénadine (substrat de la glycoprotéine P), n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de la fexofénadine et augmente de 34 % l'ASC de la fexofénadine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
EC = essai clinique; C : étude de cas; T = théorique			

**Tableau 3. Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'alogliptine**

Dénomination commune	Référence	Effet	Commentaires cliniques
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'atorvastatine (un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Cimétidine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cimétidine (un inhibiteur des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Cyclosporine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Digoxine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la digoxine (un substrat de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Fluconazole	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue de 20 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, prolonge de 1,5 h le $T_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Gemfibrozil	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et du gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9) diminue de 15 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, prolonge de 2 h le $T_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et du kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4) augmente de 22 % la $C_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Metformine	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine (un substrat des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et de la pioglitazone (un substrat du CYP2C8) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ , le $T_{max}$ et l'ASC de	Aucun ajustement posologique n'est recommandé

		l'alogliptine.	
Voglibose	EC	L'administration concomitante de l'alogliptine et du voglibose (un inhibiteur de l'alphaglucosidase) diminue de 10 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de l'alogliptine et diminue de 22 % l'ASC de l'alogliptine.	Aucun ajustement posologique n'est recommandé
EC = essai clinique; C : étude de cas; T = théorique			

### **Interactions médicament-aliments**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales**

Les interactions avec des médicaments à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

### **Interactions médicament-mode de vie**

Aucune étude n'a évalué les effets de NESINA<sup>®</sup> sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines.

Lorsque NESINA<sup>®</sup> est utilisé en association avec la pioglitazone et la metformine ou en association avec l'insuline ou une sulfonyleurée, il faut conseiller aux patients de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie pendant la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Comme il est nécessaire d'ajuster la posologie d'après la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA<sup>®</sup> et périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Lorsque NESINA<sup>®</sup> est utilisé en association avec l'insuline ou une sulfonyleurée, on peut réduire la dose de sulfonyleurée ou d'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La prudence est de rigueur lorsque NESINA<sup>®</sup> est utilisé en association avec la metformine et la pioglitazone, car un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec ce schéma.

NESINA<sup>®</sup> peut être pris avec ou sans aliments.

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose recommandée de NESINA<sup>®</sup> est de 25 mg une fois par jour en monothérapie, en traitement d'appoint à la metformine et/ou à la pioglitazone, à une sulfonyleurée ou à l'insuline.

### **Populations particulières**

#### **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA<sup>®</sup> doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une



évaluation de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de NESINA<sup>®</sup> chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, NESINA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé dans cette population.

### **Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores 5 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). NESINA<sup>®</sup> n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Insuffisance rénale**

Comme il est nécessaire d'ajuster la posologie d'après la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA<sup>®</sup> et périodiquement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Aucun ajustement de la dose de NESINA<sup>®</sup> n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

La dose de NESINA<sup>®</sup> est de 12,5 mg une fois par jour pour les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.

La dose de NESINA<sup>®</sup> est de 6,25 mg une fois par jour pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. NESINA<sup>®</sup> peut être administré sans égard au moment de la dialyse. L'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. NESINA<sup>®</sup> n'a pas été étudié chez les patients soumis à une dialyse péritonéale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Dose oubliée**

Si une dose est oubliée, NESINA<sup>®</sup> doit être pris le plus tôt possible. Il ne faut pas prendre une dose double le même jour.

### **Administration**

NESINA<sup>®</sup> doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

### **SURDOSAGE**

Les doses maximales d'alogliptine administrées lors des essais cliniques étaient des doses uniques de 800 mg à des sujets en bonne santé et des doses de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours à des patients atteints de diabète sucré de type 2 (équivalant respectivement à 32 fois et

à 16 fois la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine). Aucun effet indésirable grave n'a été observé à ces doses.

#### Prise en charge

En cas de surdosage, une surveillance clinique et des mesures de soutien doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

Des quantités minimales de NESINA<sup>®</sup> sont éliminées au cours de l'hémodialyse (environ 7 % du médicament ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures). L'hémodialyse présente donc peu d'intérêt en cas de surdosage. On ignore si NESINA<sup>®</sup> est éliminé au cours de la dialyse péritonéale.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Des concentrations accrues des hormones incrétines comme le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le polypeptide insulinothrompique dépendant du glucose (GIP) sont libérées de l'intestin grêle dans la circulation sanguine en réponse aux repas. Ces hormones provoquent la libération glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas, mais elles sont inactivées par l'enzyme DPP-4 en quelques minutes. Le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, réduisant ainsi la production de glucose par le foie. Chez les patients atteints d'un diabète de type 2, les concentrations de GLP-1 sont réduites, mais la réponse insulinothrompique au GLP-1 est préservée. L'alogliptine est un inhibiteur puissant, réversible et sélectif de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) qui ralentit l'inactivation des hormones incrétines, ce qui a pour effet d'augmenter leurs concentrations et de réduire la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale d'une façon glucodépendante chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2. En résumé, l'alogliptine devrait améliorer la maîtrise glycémique en inhibant l'activité de la DPP-4.

*In vitro*, l'alogliptine n'inhibe pas l'activité d'autres enzymes apparentées à des concentrations 15 fois supérieures à l'exposition plasmatique humaine moyenne à la dose clinique recommandée. L'alogliptine (CI50 moyenne = 6,9) a une affinité plus de 10 000 fois supérieure pour la DPP-4 que pour les autres enzymes correspondantes, notamment la DPP-8 et la DPP-9.

### **Pharmacodynamie**

L'administration d'alogliptine à 25 mg chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 a produit une inhibition maximale de la DPP-4 en 1 à 2 heures et supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg et après 14 jours de posologie unique quotidienne. L'inhibition de la DPP-4 est demeurée supérieure à 81 % 24 heures après 14 jours d'administration. La glycémie 4 heures après un repas (déjeuner, dîner et souper) était constamment réduite par rapport au départ. Lorsque la moyenne de la glycémie sur les 3 repas a été calculée et corrigée en fonction des

niveaux initiaux, un traitement de 14 jours par l'alogliptine à 25 mg a entraîné une réduction moyenne de la glycémie postprandiale après 4 heures comparativement au placebo (-1,30 mmol/L p/r à 0,65 mmol/L, respectivement).

**Électrophysiologie cardiaque :** Lors d'une étude d'évaluation électrocardiographique à simple insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo et par traitement actif, des sujets en bonne santé ont reçu l'alogliptine à 50 mg une fois par jour (n = 62), l'alogliptine à 400 mg une fois par jour (n = 62) ou un placebo (n = 63) pendant 7 jours. Les données d'ECG ont été recueillies au départ et aux jours 1 et 7 du traitement à 0 heure et à 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 et 23,5 heures après l'administration de la dose. Dans le groupe recevant l'alogliptine à 50 mg, la différence moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 4,5 ms (IC à 90 % : 0,4 à 8,5) 2 heures après la prise de la dose au jour 7 du traitement. Dans le groupe recevant l'alogliptine à 400 mg, la différence moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 5,8 ms (IC à 90 % : 1,8 à 9,7) 1 heure après la prise de la dose le jour 7 du traitement. La dose thérapeutique de 25 mg d'alogliptine n'a pas été testée dans cette étude; toutefois, d'après la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique, aucun allongement de l'intervalle QTcF n'est prévu avec la dose de 25 mg, en supposant une  $C_{max}$  moyenne à l'état d'équilibre de 152,78 ng/mL. Aucun effet sur la fréquence cardiaque ou la durée du complexe QRS n'a été observé aux doses de 50 mg et de 400 mg testées dans cette étude.

### **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine étudiés chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 (Tableau 4) étaient comparables pour les deux populations.

**Tableau 4. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine à l'état d'équilibre (moyenne arithmétique ± É-T) chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2**

	$T_{max}$ <sup>*</sup> (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	ASC <sub>(0-24)</sub> (ng·h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
<b>Alogliptine à 25 mg à l'état d'équilibre chez les patients atteints de diabète sucré de type 2</b>	<b>1,1 (0,8; 4,5)</b>	<b>153 ± 39</b>	<b>21,1 ± 8,8</b>	<b>1 474 ± 214</b>	<b>10,4 ± 2,3</b>	<b>299 ± 77</b>

\*Le  $T_{max}$  est présenté sous forme de médiane (min, max).

Après l'administration de plusieurs doses allant jusqu'à 400 mg pendant 14 jours chez des patients atteints d'un diabète de type 2, l'accumulation de l'alogliptine était minimale avec une augmentation de 34 % de l'exposition totale (c.-à-d. ASC) et de 9 % de l'exposition maximale ( $C_{max}$ ) à l'alogliptine. L'exposition totale et l'exposition maximale à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement pour des doses uniques et multiples d'alogliptine comprises entre 25 mg et 400 mg. Le coefficient de variation intersujet pour l'ASC de l'alogliptine était de 17 %.

### **Absorption**

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %.

L'administration avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune variation de l'exposition totale et maximale à l'alogliptine. NESINA<sup>®</sup> peut donc être administré avec ou sans aliments.

### **Distribution**

Après une seule dose intraveineuse de 12,5 mg d'alogliptine chez des sujets en bonne santé, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 L, ce qui indique que le médicament est bien distribué dans les tissus.

L'alogliptine a une affinité de 20 % pour les protéines plasmatiques.

### **Métabolisme**

L'alogliptine est peu métabolisée et 60 à 71 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Deux métabolites mineurs ont été détectés après l'administration d'une dose orale de [<sup>14</sup>C]-alogliptine : l'alogliptine N-déméthylée M-I (< 1 % du composé d'origine) et l'alogliptine N-acétylée M-II (< 6 % du composé d'origine). M-I est un métabolite actif et un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-4 semblable à l'alogliptine; M-II n'a pas d'activité inhibitrice envers la DPP-4 ou les autres enzymes DPP. Les données *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 contribuent au métabolisme limité de l'alogliptine.

L'alogliptine existe principalement sous forme de (*R*)-énantiomère (> 99 %) et subit peu ou pas de conversion chirale *in vivo* en (*S*)-énantiomère. Le (*S*)-énantiomère n'est pas détectable aux doses thérapeutiques.

### **Élimination**

Après l'administration d'une dose orale de [<sup>14</sup>C]-alogliptine, 76 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans l'urine grâce à une sécrétion tubulaire rénale active, et 13 % ont été récupérés dans les fèces, ce qui fait que 89 % de la dose radioactive administrée sont éliminés. La clairance rénale de l'alogliptine (9,6 L/h) évoque une sécrétion tubulaire rénale active. La clairance systémique de l'alogliptine était de 14,0 L/h.

### **Linéarité et dépendance en fonction du temps**

L'exposition totale et l'exposition maximale à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement pour les doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (ce qui couvre la plage des doses thérapeutiques).

L'exposition totale ( $ASC_{(0-inf)}$ ) à l'alogliptine après l'administration d'une dose unique était semblable à l'exposition pendant un intervalle posologique ( $ASC_{(0-24)}$ ) après 6 ou 7 jours de posologie unique quotidienne pour les doses de 25 mg à 400 mg. Ceci indique que les paramètres cinétiques de l'alogliptine après des doses multiples ne dépendent pas du temps.

## **Populations particulières et états pathologiques**

### **Enfants**

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis.

### **Personnes âgées**

La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre les sujets jeunes (18 à 45 ans) et les sujets âgés (65 à 85 ans). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA<sup>®</sup> doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Sexe**

La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre les hommes et les femmes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

### **Race**

La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre la population noire, la population blanche et la population asiatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de la race.

### **Poids corporel**

Il est peu probable que le poids corporel ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'alogliptine. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du poids corporel.

### **Insuffisance hépatique**

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh), l'exposition totale à l'alogliptine était environ 10 % plus faible et l'exposition maximale environ 8 % plus faible que chez les sujets témoins en bonne santé. L'ampleur de ces réductions n'a pas été jugée significative sur le plan clinique. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores 5 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). L'alogliptine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Insuffisance rénale**

Une dose unique de 50 mg d'alogliptine a été administrée à 4 groupes de patients présentant des niveaux variés d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine (ClCr) selon la formule de Cockcroft-Gault) : légère ( $ClCr = > 50 \text{ à } \leq 80 \text{ mL/min}$ ), modérée ( $ClCr = \geq 30 \text{ à } \leq 50 \text{ mL/min}$ ), grave ( $ClCr = < 30 \text{ mL/min}$ ) et d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

On a observé une ASC de l'alogliptine environ 1,7 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Toutefois, comme les valeurs de l'ASC de l'alogliptine chez ces patients étaient situées dans la même plage que pour les sujets témoins, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

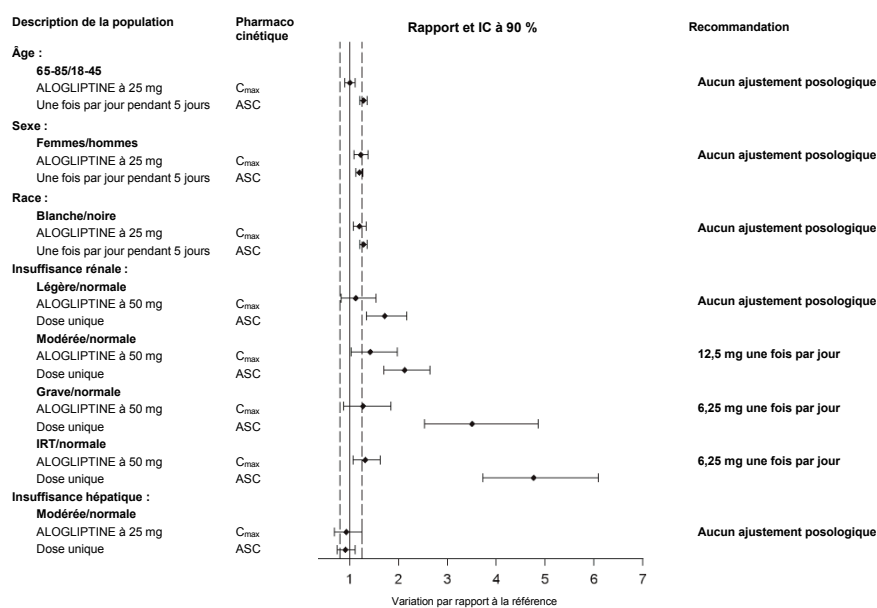
Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, une ASC plasmatique de l'alogliptine environ 2 fois plus élevée a été observée. Pour maintenir les expositions systémiques à NESINA<sup>®</sup> semblables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 12,5 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.

L'ASC plasmatique de l'alogliptine était environ 3 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave et environ 4 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse). La dialyse a éliminé environ 7 % du médicament au cours d'une séance de dialyse de 3 heures. NESINA<sup>®</sup> peut être administré sans égard au moment de la dialyse. Pour maintenir les expositions systémiques à NESINA<sup>®</sup> semblables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 6,25 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, ainsi que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### **Polymorphisme génétique**

L'effet des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine n'a pas été étudié, car l'alogliptine est peu métabolisée et la majorité est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

**Figure 1. Effet des facteurs intrinsèques sur l'exposition à l'alogliptine**



## CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières pour NESINA<sup>®</sup>.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NESINA<sup>®</sup> est présenté sous forme de comprimés pelliculés dans les concentrations suivantes :

6,25 mg : comprimés pelliculés biconvexes, ovales et rose pâle, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6.25 » à l'encre grise sur une face.

12,5 mg : comprimés pelliculés biconvexes, ovales et jaunes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12.5 » à l'encre grise sur une face.

25 mg : comprimés pelliculés biconvexes, ovales et rouge pâle, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face.

Chaque comprimé de NESINA<sup>®</sup> contient 34 mg, 17 mg ou 8,5 mg de benzoate d'alogliptine, équivalant respectivement à 25 mg, 12,5 mg ou 6,25 mg d'alogliptine, et les ingrédients inactifs suivants : mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants :

hypromellose 2910, dioxyde de titane, oxyde de fer (rouge ou jaune) et polyéthylène glycol (Macrogol 8000), et porte une inscription à l'encre d'imprimerie (gris F1).

Les comprimés NESINA<sup>®</sup> sont fournis dans des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 28 comprimés (dans une boîte en carton [2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés]) ou dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

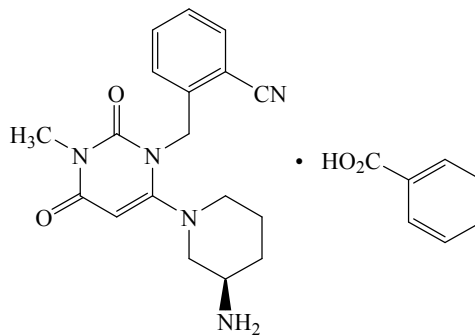
#### Substance pharmaceutique : benzoate d'alogliptine

Nom propre : benzoate d'alogliptine

Nom chimique : 2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridine-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl} méthyl) benzonitrile monobenzoate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$   
461,51 (sel benzoate) 339,39 (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le benzoate d'alogliptine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé contenant un carbone asymétrique dans la fraction aminopipéridine. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde, modérément soluble dans le méthanol, l'eau et les solutions aqueuses dans la plage de pH physiologique; légèrement soluble dans l'éthanol, et très légèrement soluble dans l'octanol et l'acétate d'isopropyle.

## ESSAIS CLINIQUES

### Aspects démographiques et méthodologie de l'essai

**Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques de base**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients admis/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/femmes)
SYR-322-SULF-007	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	Glyburide avec : ALO à 12,5 mg (203/153) ALO à 25 mg (198/148) PBO (99/62) Total (500/363)  Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités avec une SU seule et présentant une maîtrise glycémique inadéquate	500	56,6 ans (21-80)	261 hommes (52,2 %), 239 femmes (47,8 %)
SYR-322-MET-008	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	MET avec : ALO à 12,5 mg (213/176) ALO à 25 mg (207/165) PBO (104/72) Total (524/413)  Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités par la MET seule	527	54,7 ans (22-80)	265 hommes (50,3 %), 262 femmes (49,7 %)
SYR-322-TZD-009	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	PIO + SU ou MET avec : ALO à 12,5 mg (197/153) ALO à 25 mg (199/160) PBO (97/71) Total (493/384)  Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités par un TZD (PIO) seul ou en association avec la MET ou une SU	493	55,4 ans (24-80)	287 hommes (58,2 %), 206 femmes (41,8 %)

**Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques de base**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients admis/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/femmes)
SYR-322-PLC-010	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	ALO à 12,5 mg (133/105) ALO à 25 mg (131/107) PBO (64/40) Total (328/252)  Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 dont la maîtrise glycémique est inadéquate avec un régime et l'activité physique seulement	329	53,4 ans (24-80)	175 hommes (53,2 %), 154 femmes (46,8 %)
SYR-322-INS-011	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	Insuline avec ou sans MET avec : ALO à 12,5 mg (131/83) ALO à 25 mg (129/77) PBO (129/55) Total (389/215)  Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités avec l'insuline seule ou en association avec de la MET	390	55,4 ans (23-80)	229 femmes (58,7 %), 161 hommes (41,3 %)
01-06-TL-322OPI-004	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à 2 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	MET + ALO à 25 mg+ PIO à 30 mg (404/283) MET + PIO à 45 mg (399/243) Total (803/526)  Administration par voie orale Durée du traitement : 52 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la MET ( $\geq 1\ 500$ mg ou DMT) et la PIO à 30 mg	803	55,1 ans (25-80)	389 femmes (48,4 %), 414 hommes (51,6 %)

**Tableau 5. Résumé des caractéristiques démographiques des sujets des essais cliniques de base**

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients admis/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/femmes)
SYR-322_305 (ENDURE)	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par médicament actif Efficacité (HbA1c)	MET + ALO à 12,5 mg 880/472) MET + ALO à 25 mg 885/493) MET + glipizide (874/427) Total (2 639/1 392)  Administration par voie orale Durée du traitement : 52 semaines et 104 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la MET à $\geq 1\ 500$ mg (ou DMT) seule	2 639	55,4 ans (21-80)	1 312 hommes (49,7 %), 1 327 femmes (50,3 %)
SYR-322_402 (EXAMINE)	Étude de phase IIIb à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 2 groupes de traitement Innocuité (temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et la première survenue de tout événement du principal paramètre d'évaluation composite d'EICVM [décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel])	ALO (25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg 1 f.p.j. selon la fonction rénale) par rapport à un placebo correspondant  Administration par voie orale Durée du traitement : moyenne de 17 mois; participation à l'étude : moyenne de 19 mois Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 et ayant connu un SCA récent	5 380	60,9 ans (26-91)	3 651 hommes (67,9 %), 1 729 femmes (32,1 %)

### **Résultats des études :**

L'alogliptine a été étudiée en monothérapie et en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonylurée, à la pioglitazone (avec ou sans metformine ou sulfonylurée) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Au total, 14 779 patients atteints de diabète sucré de type 2 ont participé à des études cliniques à double insu et contrôlées par placebo ou par médicament actif, dont une de phase II et 13 de phase III (incluant l'étude sur les résultats cardiovasculaires), visant à évaluer les effets de l'alogliptine sur la maîtrise glycémique et son innocuité. Dans ces études, 2 257 patients traités par l'alogliptine (24,9 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 386 (4,3 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Ces études comprenaient 5 744 patients atteints d'une insuffisance rénale légère, 1 290 patients atteints d'une insuffisance rénale modérée et 82 patients atteints d'une insuffisance rénale grave qui ont été traités avec l'alogliptine. En excluant l'étude sur les résultats cardiovasculaires, 3 750 patients ont été traités par l'alogliptine à 25 mg et 2 476 patients ont été traités par l'alogliptine à 12,5 mg.

Dans l'ensemble, le traitement par la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine a amélioré la maîtrise glycémique lorsqu'il était administré en monothérapie et comme traitement initial ou traitement d'appoint en association. Ces améliorations ont été déterminées par les réductions statistiquement significatives et pertinentes sur le plan clinique de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) comparativement au témoin entre le début et la fin de l'étude. Les réductions du taux d'HbA1c étaient similaires dans les différents sous-groupes, notamment selon l'insuffisance rénale légère à modérée, l'âge, le sexe, la race et l'indice de masse corporelle (IMC). Des réductions cliniquement significatives du taux d'HbA1c comparativement au témoin ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg, peu importe la dose de médicament de fond au départ, pour les sujets dont le taux d'HbA1c initial était > 7,5. Des taux initiaux supérieurs d'HbA1c étaient associés à des réductions plus importantes du taux d'HbA1c. En général, les effets de l'alogliptine ont été neutres sur le poids corporel et les taux de lipides.

#### *Alogliptine en monothérapie (SYR-322-PLC-010)*

Le traitement par NESINA<sup>®</sup> à 25 mg a entraîné des améliorations statistiquement significatives rapport au départ quant au taux d'HbA1c dès la semaine 4 (Figure 2) et à la glycémie à jeun (GJ) dès la semaine 1 comparativement au placebo à la semaine 26 (

**Tableau 6. Paramètres glycémiques lors de l'étude de 26 semaines contrôlée par placebo sur NESINA<sup>®</sup> en monothérapie chez des patients atteints d'un diabète de type 2 (SYR322-PLC-010)**

---

). Pendant l'étude, les patients recevant NESINA<sup>®</sup> à 25 mg (8 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie que ceux recevant un placebo (30 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

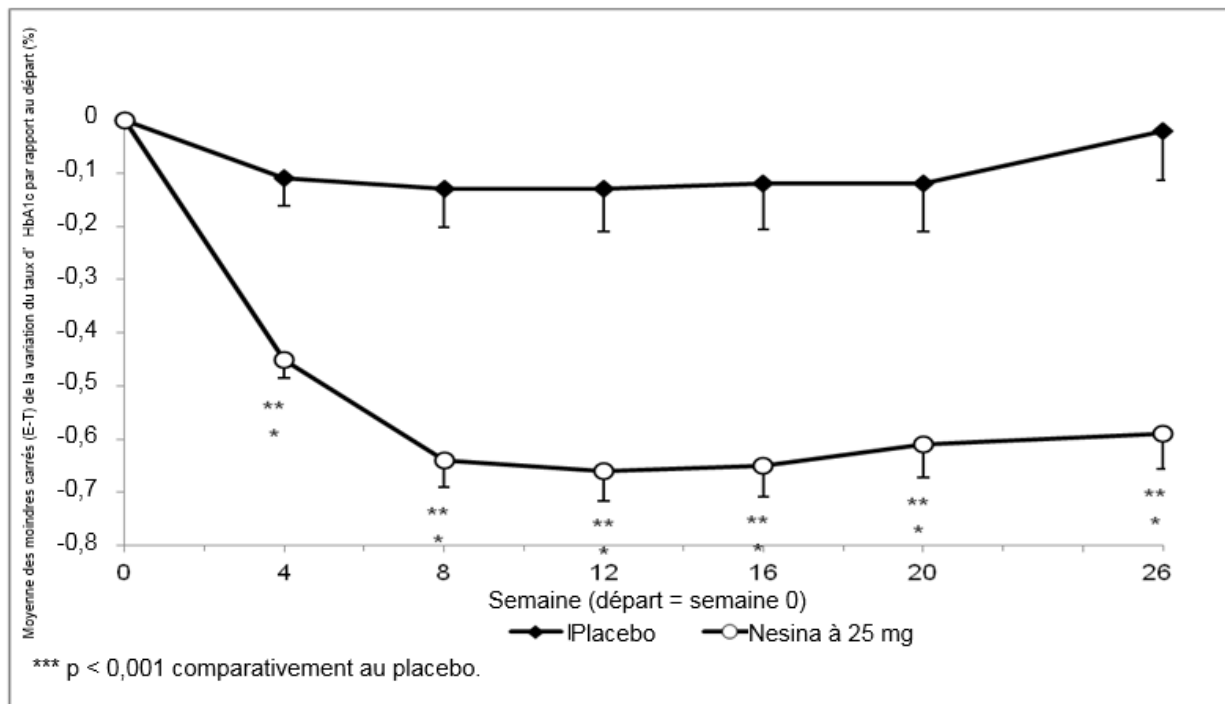
**Tableau 6. Paramètres glycémiques lors de l'étude de 26 semaines contrôlée par placebo sur NESINA® en monothérapie chez des patients atteints d'un diabète de type 2 (SYR322-PLC-010)**

	<b>NESINA® 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 131</b>	<b>N = 64</b>
Départ (moyenne)	7,91	8,03
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,59 ± 0,066 (n = 128)	-0,02 ± 0,094 (n = 63)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,57 %* [-0,80; -0,35]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	44,3	23,4
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 64</b>
Départ (moyenne)	9,55	9,62
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,9 ± 0,2 (n = 129)	0,6 ± 5,24 (n = 64)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	1,54 mmol/L* [-2,24, -0,84]	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± E-T

\* p < 0,001, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 2. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 avec NESINA® à 25 mg en monothérapie**



Alogliptine en traitement d'appoint à la metformine (SYR-322-MET-008)

L'ajout de NESINA<sup>®</sup> à 25 mg une fois par jour au traitement par la metformine (dose moyenne = 1 847 mg) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 7). Des améliorations significatives du taux d'HbA1c p/r à l'ajout du placebo ont été notées dès 4 semaines après le début du traitement par NESINA<sup>®</sup> et elles sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la semaine 26. Des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GJ) p/r au placebo ont été notées dès 1 semaine après le début du traitement par NESINA<sup>®</sup>, et ces améliorations de la glycémie à jeun sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la semaine 26. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

Les patients recevant l'allogliptine à 25 mg (8,2 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (24,0 %).

**Tableau 7. Paramètres glycémiques à la semaine 26 (étude SYR-322\_008)**

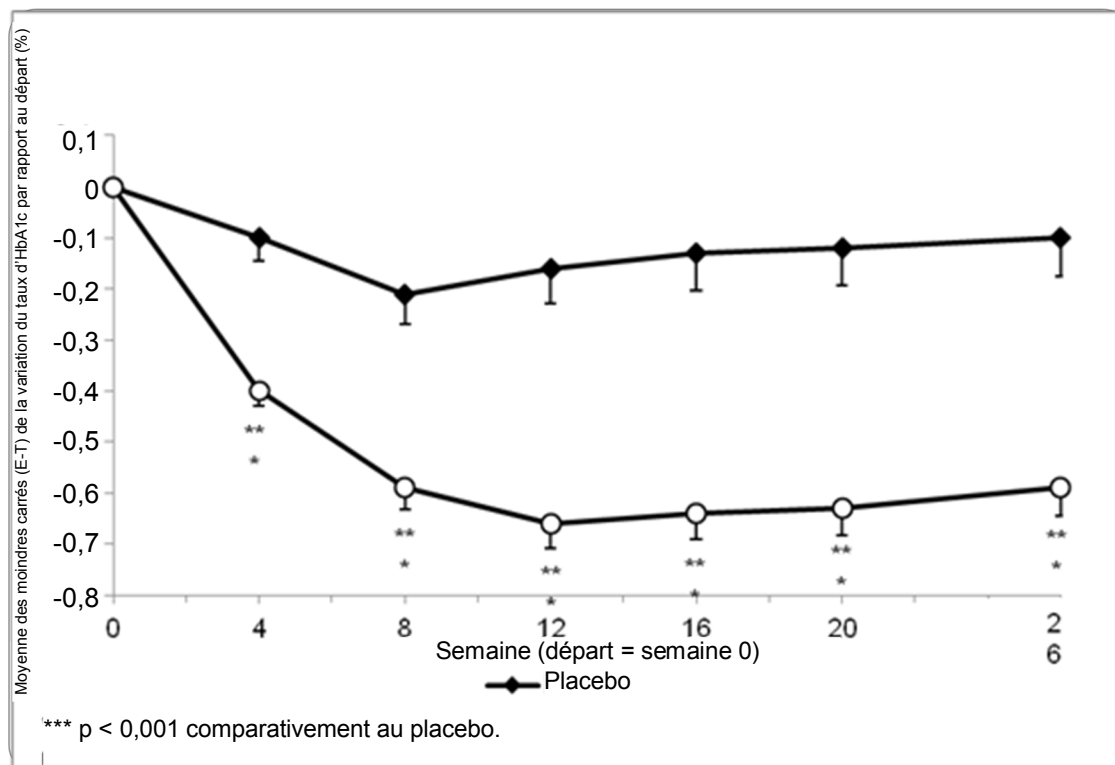
	<b>NESINA<sup>®</sup> 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 207</b>	<b>N = 104</b>
Départ (moyenne)	7,93	8,01
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,59 ± 0,054 (n = 203)	-0,10 ± 0,076 (n = 103)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,48 % [-0,67, -0,30]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	44,4 %	18,3 %
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 204</b>	<b>N = 104</b>
Départ (moyenne)	9,54	9,96
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,97 ± 0,14 (n = 204)	0,0 ± 0,20 (n = 104)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,97 mmol/L <sup>*</sup> [-1,44, -0,49]	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± ET

<sup>\*</sup> p < 0,001, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %



**Figure 3. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA® à 25 mg est ajouté à la metformine**



*Alogliptine en traitement d'appoint à la metformine par rapport au glipizide en appoint à la metformine (SYR-322\_305) – ENDURE*

Au cours d'une étude de 104 semaines visant à évaluer la durabilité de la maîtrise glycémique, des patients ont été répartis au hasard en vue de recevoir NESINA® à 25 mg par jour (n = 885), NESINA® à 12,5 mg par jour (n = 880) ou le glipizide (n = 874) en traitement d'appoint à la metformine. Les patients recevant le glipizide ont reçu une dose initiale de 5 mg/jour. Après au moins 2 semaines, l'investigateur pouvait augmenter la dose de glipizide par paliers de 5 mg à 4 semaines d'intervalle chez les patients recevant le glipizide qui affichaient une hyperglycémie persistante ( $GJ \geq 13,9$  mmol/L), jusqu'à une dose maximale de 20 mg par jour, au cours des 18 semaines suivantes. Par la suite, la dose de glipizide devait être maintenue pendant le reste de l'essai. La dose quotidienne moyenne de glipizide après la période d'ajustement posologique était de 5,2 mg/jour.

L'ajout de NESINA® à 25 mg une fois par jour au traitement par la metformine (dose moyenne = 1 835 mg) a entraîné des améliorations du taux d'HbA1c aux semaines 52 et 104 par rapport au départ qui étaient statistiquement non inférieures à celles produites par le glipizide et la metformine (dose moyenne = 1 824 mg). En utilisant la méthode du report des dernières observations (LOCF) à 52 semaines chez 537 patients traités conformément au protocole au sein du groupe recevant NESINA® à 25 mg plus de la metformine et chez 509 traités conformément au protocole au sein du groupe recevant le glipizide plus de la metformine, la diminution

moyenne de l'HbA1c par rapport au départ était de -0,61 % avec NESINA<sup>®</sup> à 25 mg et de -0,52 % avec le glipizide. Ces résultats se sont maintenus jusqu'à la semaine 104.

Les résultats relatifs aux paramètres secondaires, basés sur l'ensemble de l'analyse complète évalué à la semaine 104 (LOCF), ont montré que le changement moyen par rapport au départ sur le plan de la GJ était de -0,18 mmol/L avec NESINA<sup>®</sup> à 25 mg et de 0,30 mmol/L avec le glipizide. L'alogliptine n'a pas entraîné de variation significative du poids corporel jusqu'à la semaine 104.

*Alogliptine en traitement d'appoint à une sulfonylurée (SU) (SYR-322-SULF-007)*

L'ajout d'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par le glyburide (dose moyenne = 12,2 mg) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 (voir la

Figure 4) comparativement à l'ajout du placebo (**Error! Reference source not found.**). Aucune différence significative par rapport au placebo n'a été notée pour la variation moyenne de la GJ entre le départ et la semaine 26 (réduction de 0,47 mmol/L avec l'alogliptine à 25 mg comparativement à une augmentation de 2,2 mg/dL avec le placebo). De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été moins nombreux (15,7 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (28,3 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

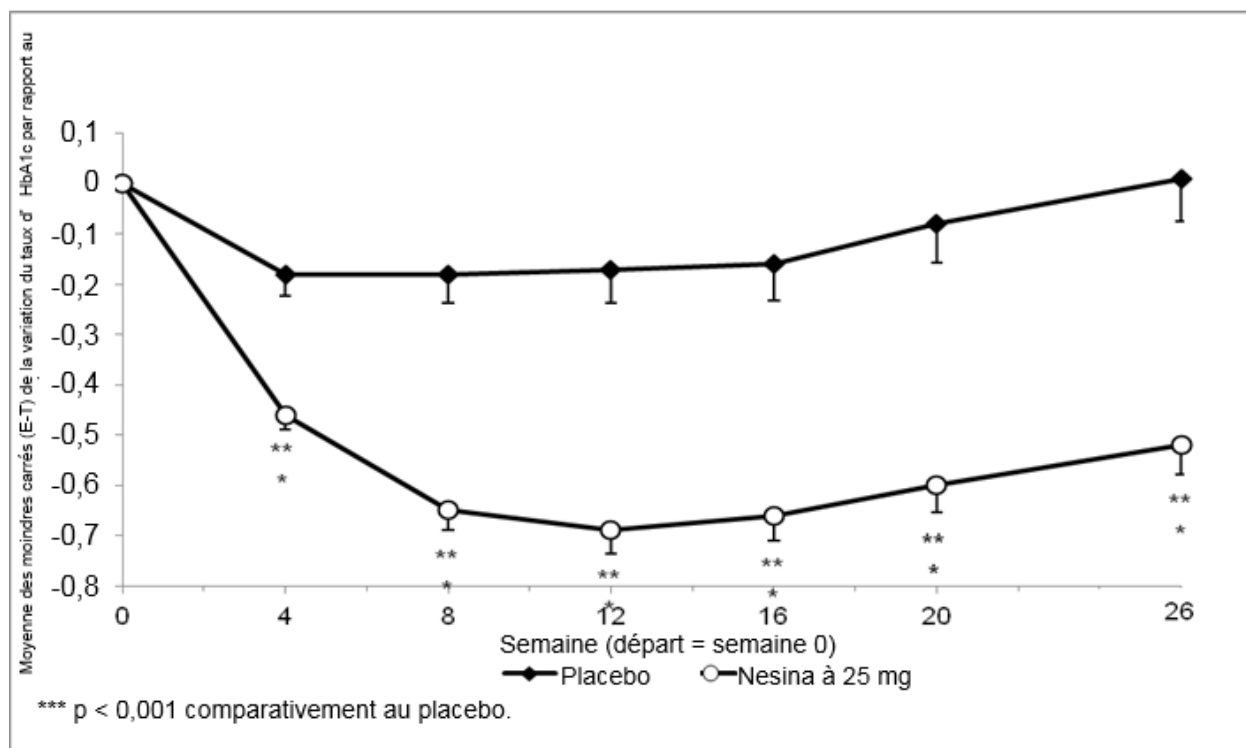
**Tableau 8. Paramètres glycémiques à la semaine 26 pour NESINA<sup>®</sup> lorsqu'il est ajouté à une sulfonylurée (étude SYR-322-007)**

	<b>NESINA<sup>®</sup> 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 198</b>	<b>N = 99</b>
Départ (moyenne)	8,09	8,15
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,52 ± 0,058 (n = 197)	0,01 ± 0,084 (n = 97)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,53 %* [-0,73, -0,33]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	34,8	18,2
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 198</b>	<b>N = 99</b>
Départ (moyenne)	9,65	9,84
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,47 ± 0,19 (n = 198)	0,12 ± 0,26 (n = 99)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,58 mmol/L [-1,22, 0,05]	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± E-T

\* p < 0,01, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 4. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA® à 25 mg est ajouté à une sulfonylurée**



*Alogliptine en traitement d'appoint au pioglitazone (PIO) (SYR-322-TZD-009)*

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la pioglitazone (dose moyenne = 35,0 mg, avec ou sans metformine ou sulfonylurée) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c (voir la Figure 5) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 9). Au départ, environ 56 % des sujets ont reçu de la metformine et 21 % ont reçu une sulfonylurée. Des réductions cliniquement significatives du taux d'HbA1c ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg comparativement au placebo, sans égard au fait que les patients avaient reçu de la metformine ou une sulfonylurée en concomitance. De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été moins nombreux (9,0 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (12,4 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

**Tableau 9. Paramètres glycémiques à la semaine 26 pour NESINA® lorsqu'il est ajouté à la pioglitazone (étude SYR-322\_009)**

	NESINA® 25 mg	Placebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 199</b>	<b>N = 97</b>
Départ (moyenne)	8,01	7,97

Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	0,80 ± 0,056 (n = 195)	-0,19 ± 0,081 (n = 95)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,61 %* [-0,80, -0,41]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	49,2	34,0
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 199</b>	<b>N = 97</b>
Départ (moyenne)	9,41	9,53
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-1,10 ± 0,15 (n = 197)	-0,32 ± 0,21 (n = 97)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,78 mmol/L* [-1,29, -0,28]	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± E-T

\* p < 0,01, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

#### Alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone avec la metformine (01-06-TL-322OPI-004)

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la pioglitazone à 30 mg et la metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné des améliorations cliniquement significatives du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 (voir la [Figure 5](#)) qui étaient non inférieures et statistiquement supérieures à celles produites par le traitement par la pioglitazone à 45 mg et la metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, [Tableau 10](#)). Avec l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine, des réductions importantes du taux d'HbA1c ont été constamment observées pendant toute la période de traitement de 52 semaines comparativement au traitement par la pioglitazone à 45 mg et la metformine (p < 0,001 à tous les points dans le temps). De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine ont été moins nombreux (10,9 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant la pioglitazone à 45 mg et la metformine (21,7 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

**Tableau 10. Paramètres glycémiques à la semaine 52 pour NESINA<sup>®</sup> en traitement d'appoint avec la pioglitazone et la metformine (étude 322OPI-004)**

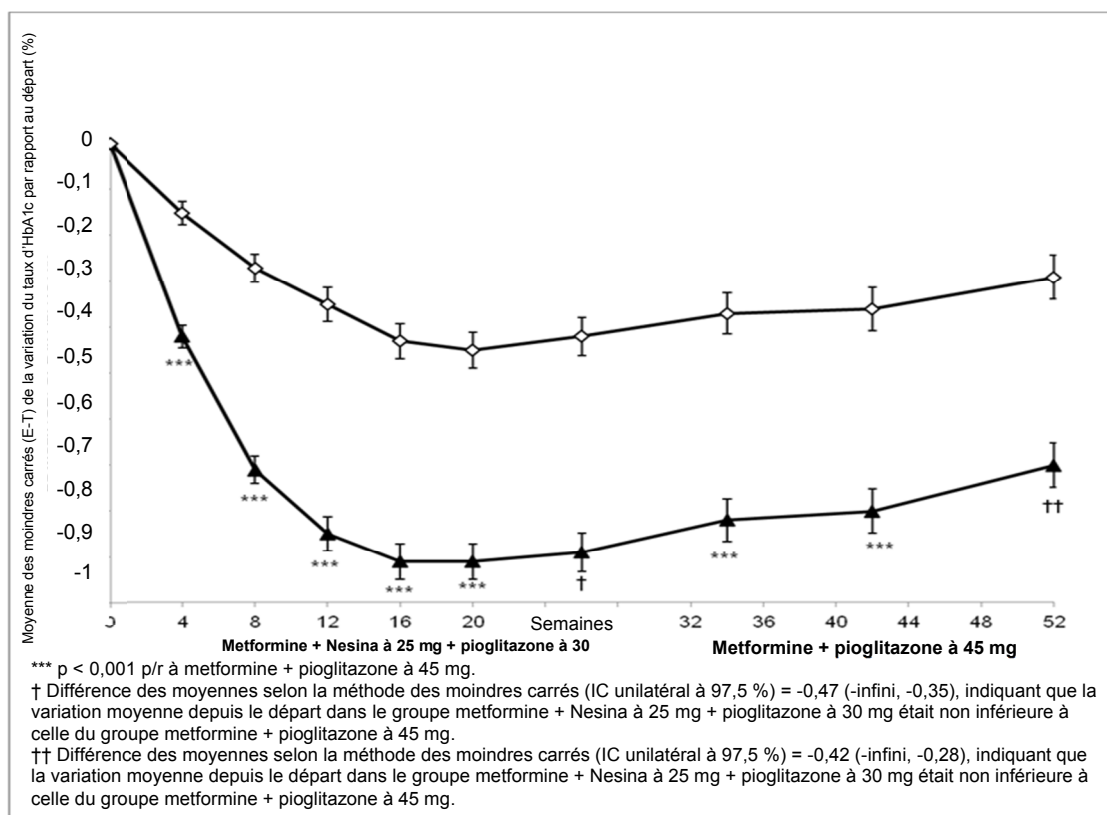
	NESINA <sup>®</sup> à 25 mg + chlorhydrate de metformine (≥ 1 500) + pioglitazone à 30 mg	Chlorhydrate de metformine (≥ 1 500) + pioglitazone à 45 mg
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 404</b>	<b>N = 399</b>
Départ (moyenne)	8,24	8,14
Variation entre le départ de l'étude et la semaine 52 (analyse conforme au protocole) <sup>†</sup>	-0,70 ± 0,048 (n = 303)	-0,29 ± 0,048 (n = 306)
Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone <sup>†</sup>	-0,42 % [-infini, -0,28]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 52	33,2	21,3
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 404</b>	<b>N = 399</b>

Départ (moyenne)	8,98	9,00
Variation entre le départ et la semaine 52 (analyse complète) <sup>†</sup>	-0,81 ± 0,10 (n = 399)	-0,21 ± 0,10 (n = 396)
Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone <sup>†</sup>	-0,60 mmol/L* <-0,90, -0,32>	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± E-T

\* p < 0,001, [ ] représente un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %, < > représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 5. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA<sup>®</sup> à 25 mg est ajouté à l'association pioglitazone et metformine**



### Alogliptine en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) (SYR-322-INS-011)

L'allogliptine a été étudiée chez des patients dont le taux initial d'HbA1c était  $\geq 8,0$  et qui prenaient de l'insuline à des doses allant de 15 à 100 UI/jour, soit en monothérapie (42 % de l'échantillon total), soit en association avec l'insuline (58 % de l'échantillon total). Les insulines utilisées dans cette étude étaient en majorité mixtes et basales. L'ajout de l'allogliptine à 25 mg une fois par jour à l'insulinothérapie (dose moyenne = 56,5 UI, avec ou sans metformine) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c (voir la

Figure 6) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 11). Les taux d'achèvement étaient faibles (42 % des sujets ont terminé dans le groupe placebo et 60 % ont terminé dans le groupe recevant l'alogliptine à 25 mg). Les patients recevant l'alogliptine à 25 mg (19,4 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (40 %). Des réductions cliniquement significatives du taux d'HbA1c ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg comparativement au placebo, sans égard au fait que les patients avaient reçu de la metformine en concomitance. Des améliorations significatives du taux d'HbA1c p/r au placebo ont été notées dès 4 semaines après le début du traitement par NESINA<sup>®</sup> et elles sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la fin de l'étude. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

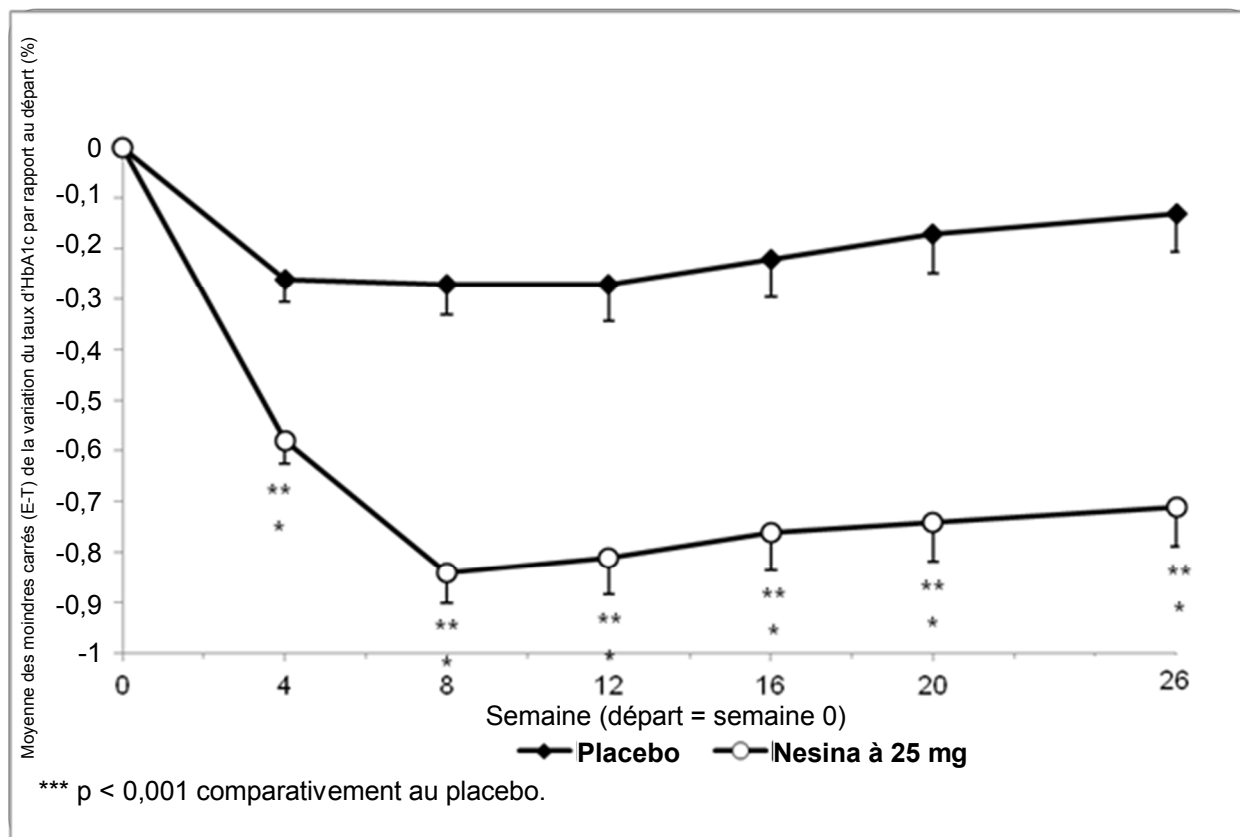
**Tableau 11. Paramètres glycémiques à la semaine 26 pour NESINA<sup>®</sup> en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) (étude 322-INS-011)**

	<b>NESINA<sup>®</sup> 25 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 129</b>
Départ (moyenne)	9,27	9,28
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,71 ± 0,078 (n = 126)	-0,13 ± 0,077 (n = 126)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,59 %* [-0,80, -0,37]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	7,8	0,8
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 129</b>	<b>N = 129</b>
Départ (moyenne)	10,34	10,88
Variation entre le départ et la semaine 26 <sup>†</sup>	-0,65 ± 0,32 (n = 128)	0,32 ± 0,32 (n = 127)
Différence p/r au placebo <sup>†</sup>	-0,98 mmol/L* [-1,85, -0,09]	

<sup>†</sup> Moyenne des moindres carrés ± E-T

\* p < 0,05, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 6. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA® à 25 mg est ajouté à l'insuline**



#### Patients présentant une insuffisance rénale

On a examiné l'efficacité et l'innocuité des doses recommandées d'alogliptine dans un sous-groupe de patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et on a constaté qu'elles concordent avec le profil obtenu chez des patients dont la fonction rénale est normale.

#### Gériatrie (patients âgés d'au moins 65 ans)

Le traitement par l'alogliptine à 25 mg une fois par jour a entraîné des améliorations du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 qui n'étaient pas inférieures (variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 = -0,14 %) à celles produites par le glipizide (variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 = -0,09 %; dose moyenne de glipizide = 5,4 mg).

#### **Autres études**

##### *Innocuité cardiovasculaire*



Au cours d'une étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire prospective, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, le traitement par NESINA<sup>®</sup> a entraîné des taux d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICVM) comparables à ceux observés avec le placebo en association avec le traitement de référence chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu dans les 15 à 90 jours précédant la répartition aléatoire. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 en vue de recevoir NESINA<sup>®</sup> ou un placebo. La répartition aléatoire était stratifiée selon le pays et la fonction rénale au moment de la sélection (fonction rénale normale/insuffisance rénale légère p/r à insuffisance rénale modérée/grave incluant une IRT). La dose assignée de NESINA<sup>®</sup> était basée sur la fonction rénale au moment de la sélection :

- Les sujets présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq$  60 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu NESINA<sup>®</sup> à 25 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.
- Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq$  30 et  $<$  60 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu NESINA<sup>®</sup> à 12,5 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.
- Les sujets présentant une insuffisance rénale grave ou une IRT (DFGe  $<$  30 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu NESINA<sup>®</sup> à 6,25 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.

L'étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire a été menée auprès de 5 380 patients (67,9 % d'hommes, 32,1 % de femmes) pour examiner l'effet de l'alogliptine comparativement au placebo (en appoint au traitement de référence) sur les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICVM), incluant le délai avant la survenue de tout événement compris dans le paramètre composite regroupant un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel et/ou un accident vasculaire cérébral non mortel. Au départ, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans, la durée moyenne du diabète était de 9,2 ans et le taux moyen d'HbA1c était de 8,0 %. Les antécédents cardiovasculaires signalés pour les patients de cette étude comprenaient ce qui suit : IM (88 %), insuffisance cardiaque congestive (27,9 %), angor instable (31,1 %), accident vasculaire cérébral (AVC) (7,2 %), hypertension (83,1 %), dyslipidémie (27,0 %). La fonction rénale mesurée au départ était classée comme étant normale chez 15,6 % des sujets, tandis que 55,3 % des sujets présentaient une insuffisance rénale légère, 26,2 % présentaient une insuffisance rénale modérée et 2,9 % présentaient une insuffisance rénale grave ou une IRT. Pour ce qui est de la distribution géographique, 28,0 % des sujets provenaient de l'Europe de l'Est et de l'Afrique, 25,9 % provenaient du Mexique et de l'Amérique centrale ou du Sud, 18,8 % provenaient de l'Asie-Pacifique, 15,9 % provenaient des États-Unis et du Canada, et 11,4 % provenaient de l'Europe de l'Ouest, de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et du Moyen-Orient.

L'étude a démontré que l'alogliptine n'augmentait pas le risque de présenter un EICVM comparativement au placebo [rapport de risque : 0,96; intervalle de confiance unilatéral à 99 % :

0-1,16]. Au sein du groupe recevant l'alopliptine, 11,3 % des patients ont présenté un EICVM comparativement à 11,8 % des patients au sein du groupe placebo ( **Tableau 12**). Pour l'analyse de chaque composante du paramètre primaire composite d'EICVM, le délai avant la survenue du premier événement était défini comme étant le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première survenue de la composante, seulement si elle était prise en compte dans le paramètre primaire composite d'EICVM; autrement, le sujet était censuré le jour de la dernière rencontre.

**Tableau 12. EICVM déclarés au cours de l'étude sur les résultats cardiovasculaires**

	Nombre de patients (%)		Rapport de risque (IC unilatéral à 99 %)
	Alogliptine	Placebo	
	N = 2 701	N = 2 679	
<b>Paramètre primaire composite [première survenue de décès d'origine CV, d'IM non mortel ou d'AVC non mortel]</b>	<b>305 (11,3)</b>	<b>316 (11,8)</b>	0,96 (0 - 1,16)
Décès d'origine CV	89 (3,3)	111 (4,1)	
Infarctus du myocarde non mortel	187 (6,9)	173 (6,5)	
AVC non mortel	29 (1,1)	32 (1,2)	

Au total, 703 patients ont présenté un événement du paramètre d'évaluation secondaire composite d'EICVM (première survenue de décès d'origine CV, d'infarctus du myocarde non mortel, d'AVC non mortel et de revascularisation d'urgence en raison d'un angor instable). Au sein du groupe traité par l'alopliptine, 12,7 % (344 sujets) ont présenté un événement compris dans le paramètre d'évaluation secondaire composite d'EICVM, comparativement à 13,4 % (359 sujets) au sein du groupe placebo [rapport de risque = 0,95; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0-1,14].

Les événements répondant aux critères de la mortalité totale, d'un décès d'origine cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde mortel/non mortel, d'un AVC mortel/non mortel et d'une insuffisance cardiaque entraînant un décès ou une hospitalisation chez tous les sujets (c.-à-d., en n'excluant pas les événements survenant après un événement non mortel compris dans un paramètre composite) étaient associés à un rapport de risque avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 % incluant l'unité.

**Tableau 13. Autres événements évalués survenant chez tous les sujets de l'étude sur les résultats cardiovasculaires**

	Nombre de patients (%)		Rapport de risque (IC bilatéral à 95 %)
	Alogliptine	Placebo	
	N = 2 701	N = 2 679	
Mortalité, toutes causes confondues	153 (5,7 %)	173 (6,5 %)	0,875 (0,705; 1,088)
Décès d'origine cardiovasculaire	112 (4,1 %)	130 (4,9 %)	0,851 (0,662; 1,096)
Infarctus du myocarde : mortel et non mortel	204 (7,6 %)	190 (7,1 %)	1,071 (0,878; 1,305)
AVC : mortel et non mortel	36 (1,3 %)	44 (1,6 %)	0,814 (0,524; 1,264)
Insuffisance cardiaque : hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et décès lié à une insuffisance cardiaque ou à un choc cardiogène	121 (4,5 %)	99 (3,7 %)	1,226 (0,940; 1,599)

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie non clinique

L'alogliptine existe principalement sous forme de (*R*)-énantiomère (> 99 %) et subit peu ou pas de conversion énantiomérique *in vivo* en (*S*)-énantiomère. L'alogliptine est métabolisée en deux métabolites mineurs, un métabolite *N*-déméthylé (M-I) et un métabolite *N*-acétylé (M-II). *In vitro*, l'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'activité de la DPP-4. L'activité inhibitrice médiée par l'alogliptine n'a pas été observée contre la DPP2, la DPP-8, la DPP-9, la PEP, la FAP- $\alpha$ , la PREP et la tryptase. M-I a une activité inhibitrice de la DPP-4 comparable à celle de l'alogliptine et présente une sélectivité enzymatique similaire. Le (*S*)-énantiomère a présenté une activité inhibitrice de la DPP-4 ( $CI_{50} = 1\ 045$  nM), et M-II n'a pas montré d'inhibition à la plus forte concentration évaluée.

*In vivo*, l'administration par voie orale d'alogliptine chez des souris, des rats, des chiens et des singes inhibe l'activité de la DPP-4 plasmatique. Lorsqu'elle est administrée à des modèles animaux de diabète sucré de type 2, l'alogliptine améliore divers indices de la maladie, notamment la tolérance au glucose, le taux d'hémoglobine glycosylée et le taux d'insuline plasmatique et pancréatique. L'analyse immunohistochimique des cellules bêta du pancréas isolées de souris obèses diabétiques ayant reçu de l'alogliptine pendant 4 semaines a révélé une augmentation de l'intensité de la coloration de l'insuline dans ces cellules, mais sans variation évidente du nombre ou de la taille des cellules bêta. Il n'y avait aucune variation de la coloration du glucagon dans les cellules alpha du pancréas.

### **Pharmacocinétique non clinique**

L'alogliptine est absorbée rapidement après administration par voie orale avec une biodisponibilité relativement élevée chez toutes les espèces (42 % à 88 %). Après administration par voie orale de [<sup>14</sup>C]-alogliptine chez des rats, une vaste distribution dans les tissus est évidente, mais la radioactivité provenant du médicament ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique. Le métabolisme de l'alogliptine est similaire et limité chez toutes les espèces évaluées (rat, souris, chien, singe et humain). La [<sup>14</sup>C]-alogliptine a été excrétée rapidement chez toutes les espèces après administration par voie orale. Elle est principalement éliminée par les fèces, et dans une moindre mesure par l'urine.

### **Pharmacocinétique clinique**

#### ***In vitro***

Les études *in vitro* indiquent que l'alogliptine est ni un stimulateur des cytochromes P1A2, P2B6, P2C9, P2C19 et P3A4, ni un inhibiteur des cytochromes P1A2, P2B6, P2C8, P2C9, P2C19, P3A4 et P2D6 aux concentrations pertinentes sur le plan clinique.

#### ***In vivo***

Après l'administration de doses orales uniques pouvant atteindre 800 mg chez des sujets en bonne santé, l'alogliptine a été rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique survenant 1 à 2 heures (T<sub>max</sub> médian) après la prise de la dose. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes avec une accumulation minimale tant chez les sujets en bonne santé (accumulation environ 1,4 fois plus élevée) que chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 (accumulation environ 1,3 fois plus élevée). Le coefficient de variation entre sujets pour l'ASC de l'alogliptine était faible (17 %).

Après une seule dose intraveineuse de 12,5 mg d'alogliptine chez des sujets en bonne santé, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 L, ce qui indique que le médicament est bien distribué dans les tissus. La liaison de l'alogliptine aux protéines est d'environ 20 % et elle est similaire chez les sujets en bonne santé et chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale. L'alogliptine est peu métabolisée et la majorité de la dose est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. L'alogliptine est éliminée avec une demi-vie d'environ 21 heures.

### **Pharmacodynamie clinique**

L'administration d'une dose unique d'alogliptine chez des sujets en bonne santé a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 dans les 2 à 3 heures suivant l'administration de la dose. Le pic d'inhibition de la DPP-4 était supérieur à 93 % pour toutes les doses de 12,5 mg à 800 mg. L'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 80 % après 24 heures pour les doses égales ou supérieures à 25 mg. L'exposition maximale et l'exposition totale sur 24 heures au GLP-1 actif étaient 3 à 4 fois plus élevées avec l'alogliptine (aux doses de 25 à 200 mg) qu'avec le placebo.

L'administration d'alogliptine à 25 mg chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 a produit une inhibition maximale de la DPP-4 en 1 à 2 heures et supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg et après 14 jours de posologie unique quotidienne. L'inhibition de la DPP-4 est

restée supérieure à 81 % 24 heures après 14 jours d'administration. Dans les études cliniques, les taux de GLP-1 postprandial actif étaient systématiquement en augmentation comparativement au placebo et les glycémies postprandiales étaient systématiquement plus faibles qu'avec le placebo.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

L'alogliptine a été bien tolérée par les animaux des études. La seule dose orale létale d'alogliptine dépassait 1 471 mg/kg chez le rat et 368 mg/kg chez le chien.

### **Toxicité chronique**

La toxicité potentielle de l'alogliptine a été évaluée dans une série d'études de toxicité à doses répétées de durées allant jusqu'à 26 semaines chez le rat et 39 semaines chez le chien. Chez le rat, les principaux organes touchés par la toxicité de l'alogliptine étaient le foie, les reins et la vessie. Aux doses  $\geq 900$  mg/kg/jour, une toxicité hépatique modérée a été mise en évidence par une augmentation des taux sériques d'AST, d'ALT et/ou d'ALP, une augmentation du poids du foie, ainsi qu'une hypertrophie minimale à légère des hépatocytes centrolobulaires. À des doses  $\geq 1\,333$  mg/kg/jour, des toxicités touchant les reins et la vessie étaient évidentes, en plus du foie. Dans les reins, une dégénérescence et/ou régénération des tubules rénaux et une dilatation et/ou nécrose des tubules rénaux ont été observées. Dans la vessie, une hyperplasie des cellules transitionnelles (simple ou papillaire/nodulaire), une hémorragie, une inflammation, une érosion/ulcération et une dilatation ont été notées. Les complications au niveau de la vessie ou des reins ont contribué en partie à une augmentation de la mortalité chez le rat à des doses comprises entre 1 333 et 2 000 mg/kg/jour. Le niveau d'exposition sans effet indésirable observé chez le rat était de 400 mg/kg, soit environ 147 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) d'alogliptine à 25 mg. Chez le chien, on a observé un rougissement des oreilles et une enflure de la face, sans variations histopathologiques associées, à des doses  $\geq 30$  mg/kg/jour. Le niveau d'exposition sans effet indésirable observé chez le chien provenant de l'étude de 39 semaines était de 100 mg/kg/jour, soit environ 112 fois l'exposition humaine à la DMRH.

### **Cancérogénicité**

Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales d'alogliptine de 75, 400 et 800 mg/kg/jour. Aucune tumeur attribuable au traitement n'a été observée chez les rats mâles ou femelles ayant reçu 75 mg/kg/jour d'alogliptine (environ 27 fois l'exposition humaine à la DMRH). Des augmentations de l'incidence combinée des adénomes à cellules C et/ou des carcinomes ont été observées seulement chez les rats mâles à des doses  $\geq 400$  mg/kg/jour ( $\geq 245$  fois l'exposition humaine à la DMRH). Des augmentations des variations histopathologiques non néoplasiques dans le foie, le poumon, la vessie, les testicules, l'épididyme et la prostate ont été notées chez le rat à des doses qui étaient au moins 240 fois supérieures à l'exposition humaine à la DMRH.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans a été menée chez la souris à des doses orales d'alogliptine de 50, 150 et 300 mg/kg/jour. Aucune tumeur attribuable au traitement n'a

été observée chez les souris mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, soit environ 51 fois l'exposition humaine à la DMRH.

### **Mutagenèse**

L'alopliptine n'a pas eu d'activité mutagène dans une série d'études de toxicologie génétique, dont le test d'Ames (test de mutagenicité bactérienne), un essai cytogénique *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris et une étude *in vivo* du micronoyau chez la souris.

### **Reproduction**

Aucun effet indésirable de l'alopliptine n'a été observé sur la fécondité, la capacité reproductive ou le développement embryonnaire précoce chez des rats ayant reçu des doses orales d'alopliptine allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (jusqu'à environ 191 fois l'exposition humaine à la DMRH) avant et pendant la période de reproduction. Bien que cela n'ait pas eu d'effet sur la fécondité, une légère augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux a été notée à 1 000 mg/kg/jour (environ 392 fois l'exposition humaine à la DMRH).

### **Développement**

Le passage transplacentaire de l'alopliptine survient chez le rat après l'administration par voie orale.

L'alopliptine n'a pas été tératogène chez le lapin et le rat à des doses orales allant jusqu'à 200 et 500 mg/kg/jour (jusqu'à environ 149 et 180 fois l'exposition humaine à la DMRH) administrées pendant l'organogenèse. Des doses plus élevées d'alopliptine ont entraîné une toxicité maternelle et étaient associées à un retard ou à une absence d'ossification et à une baisse du poids fœtal. Le niveau d'exposition sans effet indésirable observé pour le développement embryo-fœtal chez le lapin et le rat était de 200 mg/kg/jour et de 500 mg/kg/jour (environ 149 et 180 fois l'exposition humaine à la DMRH) respectivement.

L'alopliptine administrée à des rates gravides à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (jusqu'à environ 95 fois l'exposition humaine à la DMRH), du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement, n'a pas nui au développement de l'embryon ni compromis la croissance et le développement des progénitures. Des doses plus élevées d'alopliptine, donnant des expositions supérieures à 200 fois l'exposition humaine à la DMRH, ont diminué le poids corporel des progénitures F1 et produit des effets sur le développement.

Aucun effet attribuable à l'alopliptine n'a été observé chez de jeunes rats après l'administration de doses orales répétées pendant 4 et 8 semaines à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (jusqu'à environ 63 et 75 fois l'exposition humaine à la DMRH, respectivement).

### **Pharmaco-innocuité**

L'innocuité cardiovasculaire de l'alopliptine a été évaluée. L'alopliptine n'a pas inhibé le courant de queue des canaux hERG sur des cellules HEK-293 et CHO stablement transfectées, et n'a pas eu d'effet sur les paramètres du potentiel d'action dans des fibres de Purkinje de cœur de chien. La fonction cardiovasculaire a été évaluée par télémétrie chez des chiens Beagle conscients après l'administration de doses orales uniques de 0; 7,5; 15 et 25 mg/kg d'alopliptine.

Aucun effet n'a été observé sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les taux de troponine cardiaque (isoformes I et T) ou les paramètres des intervalles à l'ECG.

L'innocuité respiratoire a été évaluée chez le rat après une dose orale unique de 0, 10, 30 et 100 mg/kg d'alogliptine. Il n'y a pas eu de variations de la fréquence respiratoire, du volume par minute ou du volume courant.

## RÉFÉRENCES

1. Moritoh Y, Takeuchi K, Hazama M. Combination treatment with alogliptin and voglibose prevents the development of diabetes and preserves islet function in prediabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:(3):224-233.
2. Asakawa T, Moritoh Y, Kataoka O, Suzuki N, Takeuchi K, Odaka H. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin (SYR-322), is effective in diabetic rats with sulfonylurea-induced secondary failure. *Life Sci* 2009; 85(3):122-126.
3. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 2009;157:(3):415-426.
4. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control, lipid profiles, and increases pancreatic insulin content in ob/ob mice. *Eur J Pharmacol* 2009;602:(2):448-454.
5. Lee B, Shi L, Kassel DB, Asakawa T, Takeuchi K, Christopher RC. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys. *Eur J Pharmacol* 2008;589:306-314.
6. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice. *Eur J Pharmacol* 2008;588:(2):325-332.
7. Gwaltney II S L. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase IV. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2008; 8:1545-1552.
8. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, *et al.* Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem* 2007;(10):2297-2300.



## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NESINA<sup>®</sup>

alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine)

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NESINA<sup>®</sup> et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de NESINA<sup>®</sup>. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

### À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

NESINA<sup>®</sup> peut être utilisé pour améliorer la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète sucré de type 2, en plus du régime alimentaire et de l'activité physique :

- seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de la metformine;
- en association avec de la metformine;
- en association avec une sulfonylurée;
- en association avec de la pioglitazone;
- en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine);
- en association avec de la pioglitazone et de la metformine.

#### Les effets de ce médicament :

NESINA<sup>®</sup> est utilisé lorsque votre glycémie ne peut pas être correctement maîtrisée par le régime alimentaire, l'activité physique et un ou plusieurs de ces autres médicaments antidiabétiques oraux. Il est important de continuer à prendre vos autres médicaments antidiabétiques, et de continuer à suivre les conseils que vous a donnés votre infirmière ou votre médecin au sujet du régime alimentaire et de l'activité physique.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre NESINA<sup>®</sup> :

- si vous êtes allergique à l'alogliptine ou à un autre ingrédient de ce médicament;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez.

#### L'ingrédient médicamenteux est :

benzoate d'alogliptine

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

mannitol, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, hypromellose 2910, dioxyde de titane, (E171), oxyde de fer rouge (E172) (présent dans les comprimés à 25 mg et 6,25 mg), oxyde de fer jaune (E172) (présent dans les comprimés à 12,5 mg), polyéthylène glycol (Macrogol 8000), encre d'imprimerie

(gris F1).

#### Les formes posologiques sont :

Comprimés à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre NESINA<sup>®</sup>, dites à votre médecin si :

- vous êtes atteint d'un diabète de type 1 (l'organisme ne produit pas d'insuline).
- vous êtes atteint de cétoacidose diabétique (une complication du diabète qui survient lorsque l'organisme est incapable de décomposer le glucose parce qu'il n'y a pas assez d'insuline). Les symptômes comprennent : soif excessive, miction fréquente, perte d'appétit, nausées ou vomissements et rapide perte de poids.
- vous prenez les antidiabétiques pioglitazone et metformine ou un médicament appelé sulfonylurée (p. ex., glipizide, tolbutamide, glibenclamide) ou de l'insuline (avec ou sans metformine). Votre médecin pourrait vouloir réduire votre dose de sulfonylurée ou d'insuline lorsque vous prenez ces médicaments avec NESINA<sup>®</sup> afin d'éviter une glycémie trop basse. Prenez des précautions pour éviter l'hypoglycémie pendant la conduite automobile ou l'utilisation de machines.
- vous êtes atteint ou avez déjà été atteint d'une maladie du rein.
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- vous présentez ou avez présenté des problèmes de foie.
- vous avez des allergies, en particulier aux ingrédients contenus dans NESINA<sup>®</sup>.
- vous avez ou avez eu une inflammation du pancréas (pancréatite).
- vous avez présenté des réactions allergiques à un autre médicament que vous prenez pour maîtriser votre glycémie. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons généralisées avec sensation de chaleur, touchant en particulier le cuir chevelu, la bouche, la gorge, les paumes des mains et la plante des pieds, ainsi que des cloques (syndrome de Stevens-Johnson).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

Parlez à votre médecin avant de commencer à prendre un nouveau médicament.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

La dose recommandée de NESINA<sup>®</sup> est de 25 mg une fois par jour.

Avalez vos comprimés entiers avec de l'eau. Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans nourriture.

Prenez toujours ce médicament exactement comme vous l'a prescrit votre médecin ou pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Votre médecin peut prescrire NESINA<sup>®</sup> en même temps qu'un autre médicament pour maîtriser votre glycémie.

Votre médecin vous dira si vous avez besoin de modifier la quantité des autres médicaments que vous prenez.

Si vous avez une maladie du rein, votre médecin peut vous prescrire une dose réduite.

### Surdosage :

Si vous avez pris trop de comprimés ou si quelqu'un d'autre ou un enfant a pris votre médicament, consultez immédiatement le service d'urgence le plus proche ou allez-y. Emportez ce feuillet ou quelques comprimés pour que le médecin sache exactement de quel médicament il s'agit.

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il faut sauter la dose oubliée. Ne prenez pas une dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose oubliée.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, NESINA<sup>®</sup> peut causer des réactions indésirables, appelées effets secondaires. Dites à votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

- symptômes du rhume ou pseudogrippaux, notamment mal de gorge, congestion nasale, sensation de fatigue, fièvre, frissons, douleurs corporelles, toux sèche;
- éruption cutanée ou démangeaisons;
- maux de tête;
- douleur abdominale;
- maux d'estomac;
- nausées;
- douleur dentaire;
- vomissements;

- constipation;
- indigestion, brûlures d'estomac;
- douleur dorsale;
- douleur musculaire ou osseuse (incluant à la poitrine);
- crampes;
- fatigue;
- troubles du sommeil;
- fatigue, faiblesse, étourdissements ou teint pâle en raison d'une faible numération des globules rouges (anémie);
- enflure des extrémités;
- taux élevé de cholestérol ou de lipides dans le sang;
- douleur, engourdissement ou sensation de picotements dans les extrémités;
- tension artérielle élevée (hypertension).

**NESINA<sup>®</sup> peut causer des anomalies des résultats d'analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.**

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>Fréquent</b>	Hypoglycémie (faible glycémie) : (si le médicament est administré avec la metformine et la pioglitazone, ou avec une sulfonylurée, ou avec de l'insuline [avec ou sans metformine]) tremblements, transpiration, anxiété, vision trouble, picotements dans les lèvres, pâleur, fluctuations de l'humeur ou confusion		√
<b>Peu fréquent</b>	Réaction allergique: éruption cutanée, urticaire, problèmes de déglutition ou de respiration, enflure des lèvres, du visage, de la gorge, de la langue et sensation d'évanouissement		√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquent	Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense et persistante vers la partie supérieure de l'estomac et pouvant atteindre le dos (avec ou sans vomissements)		√	√
Très rare	Pemphigoïde bulleuse (réaction cutanée grave) : cloques, rougeur ou dégradation de la peau		√	
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson (réaction allergique grave) : éruption cutanée, rougeur de la peau, douleur, enflure des lèvres, des yeux ou de la bouche, desquamation de la peau et symptômes pseudogrippaux			√
Très rare	Troubles du foie : nausées ou vomissements, maux d'estomac, fatigue inhabituelle ou inexplicable, perte d'appétit, urines foncées ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		√	√
Fréquence inconnue	Arthralgie : douleur articulaire grave et invalidante		√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de NESINA<sup>®</sup>, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Entreposer NESINA<sup>®</sup> à une température entre 15 et 30 °C.

Garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon ou la plaquette après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

NESINA<sup>®</sup> ne nécessite pas de conditions spéciales de conservation.

Ne pas jeter les médicaments à l'égout ou à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

**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 au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>**
- **Par téléphone, 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 à l'adresse :

**Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9**

**Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

**REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à 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**

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.takedacanada.com/>

ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada, Inc. au : 1-866-295-4636.

Ce dépliant a été préparé par Takeda Canada, Inc., Oakville (Ontario) L6H 0J8.

NESINA<sup>®</sup> est une marque déposée de Takeda Pharmaceutical Company Limited utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 24 octobre 2018