

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-SAXAGLIPTIN

saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)
comprimés à 2,5 mg et 5 mg

Antihyperglycémiant oral
Inhibiteur de la DPP-4
Amplificateur d'incrétines

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 25 janvier 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 247036

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE	23
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	42
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	47

Pr **TEVA-SAXAGLIPTIN**

saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

comprimés à 2,5 mg et à 5 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 2,5 mg et 5 mg	acide chlorhydrique dilué, alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde de fer noir (2,5 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc. L'encre noire d'imprimerie comprend : gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

En association avec la metformine :

TEVA-SAXAGLIPTIN (saxagliptine) est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et la metformine seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

En association avec une sulfonylurée :

TEVA-SAXAGLIPTIN est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec une sulfonylurée, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et une sulfonylurée seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

En association avec l'insuline (avec ou sans metformine) :

TEVA-SAXAGLIPTIN est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association

avec l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée/intermédiaire (avec ou sans metformine), en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée/intermédiaire (avec ou sans metformine) seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

En association avec la metformine et une sulfonylurée :

TEVA-SAXAGLIPTIN est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine et une sulfonylurée, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'une thérapie avec ces deux agents, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé, toutefois on ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la saxagliptine n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, TEVA-SAXAGLIPTIN ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédents de réaction d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie ou l'œdème de Quincke, à la saxagliptine ou à tout autre inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et à tout ingrédient entrant dans la composition de TEVA-SAXAGLIPTIN (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, *voir* FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

La saxagliptine est contre-indiquée chez les patients atteints d'acidocétose diabétique ou de diabète de type 1, ou se trouvant dans un état de coma ou de précoma diabétique. Ces maladies doivent être traitées par la prise d'insuline.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Troubles cardiovasculaires

Insuffisance cardiaque congestive : Lors d'une étude contrôlée par placebo sur l'issue cardiovasculaire menée dans le cadre de la pharmacovigilance (SAVOR), le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque s'est révélé plus élevé dans le groupe sous saxagliptine (3,5 %) par comparaison au groupe sous placebo (2,8 %; RRI = 1,27; intervalle de confiance à 95 % : 1,07 – 1,51). Parmi les 2105 participants (12,8 %) à l'étude SAVOR qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, 1056 ont été répartis de façon

aléatoire au traitement par saxagliptine. La prudence s'impose si TEVA-SAXAGLIPTIN est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils sont également atteints d'insuffisance rénale et/ou qu'ils ont déjà subi un infarctus du myocarde (IM). Au cours du traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN, on doit surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque. On doit informer les patients des symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et les aviser de signaler immédiatement de tels symptômes. Si une insuffisance cardiaque survient, il faut interrompre le traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et assurer la prise en charge conformément aux normes de soins en vigueur (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire).

Troubles endocriniens et métaboliques

Durant le traitement d'association avec TEVA-SAXAGLIPTIN, il peut être nécessaire de diminuer la dose de sulfonylurée ou d'insuline afin de réduire le risque d'hypoglycémie (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Perte de l'équilibre glycémique : Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous saxagliptine subit un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir. Dans ces cas, il peut être nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN pour administrer de l'insuline.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

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

Emploi avec de puissants inducteurs de CYP 3A4

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

Lactose

Les comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN contiennent du lactose monohydraté. Les patients atteints de troubles héréditaires comme une intolérance au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre ce produit.

Réactions d'hypersensibilité

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

Pancréatite

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

Système immunitaire

Patients immunodéprimés : Une réduction moyenne de la numération lymphocytaire absolue proportionnelle à la dose a été observée pendant la prise de saxagliptine. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. L'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez des patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex. patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) reste à déterminer (*voir* Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques, Anomalie des paramètres hématologiques et biochimiques).

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

Considérations périopératoires

Voir la section Troubles endocriniens et métaboliques – Perte de l'équilibre glycémique.

Troubles cutanés

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

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

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

Il faut dire aux patients de signaler immédiatement l'apparition d'ampoules ou d'érosions pendant le traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN. Si une pemphigoïde bulleuse est soupçonnée, le patient doit arrêter le traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et il faut envisager de l'adresser à un dermatologue afin qu'il obtienne un diagnostic et un traitement approprié.

Populations et cas particuliers

Grossesse : Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les résultats des études de reproduction sur les animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, l'emploi de TEVA-SAXAGLIPTIN est déconseillé durant la grossesse (*voir* TOXICOLOGIE).

Allaitement : La saxagliptine est excrétée dans le lait de la rate. On ignore si la saxagliptine passe dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, l'emploi de TEVA-SAXAGLIPTIN est déconseillé durant l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la saxagliptine n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, TEVA-SAXAGLIPTIN ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Durant les études contrôlées portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la saxagliptine, 634 (15,3 %) des 4148 participants étaient âgés d'au moins 65 ans, et 59 (1,4 %) participants avaient au moins 75 ans. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre les sujets d'au moins 65 ans et les

sujets plus jeunes. Même si ces études cliniques n'ont pas permis de cerner de différence entre patients âgés et plus jeunes en ce qui a trait à la réponse au traitement, on ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament.

Il est établi que la saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés en partie par voie rénale. Il faut donc évaluer la fonction rénale du patient âgé avant la mise en route du traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite, parce qu'une baisse de la fonction rénale est plus probable chez le sujet âgé. Il faut prescrire TEVA-SAXAGLIPTIN avec prudence aux sujets âgés, en tenant compte de la fonction rénale (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Insuffisance hépatique : Il existe peu de données cliniques sur l'emploi de la saxagliptine en doses multiples en présence d'insuffisance hépatique. L'emploi de TEVA-SAXAGLIPTIN est déconseillé en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Insuffisance rénale : L'emploi de la saxagliptine doit se faire avec prudence en cas d'insuffisance rénale grave, et est déconseillé en présence de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse. En présence d'un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) $< 45 \text{ ml/min / } 1,73\text{m}^2$, la dose est de 2,5 mg une fois par jour (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale*).

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES – Insuffisance rénale*).

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller la réponse au traitement en mesurant périodiquement la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant la mise en route du traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite. Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou présentant d'autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, y compris une atteinte rénale, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

La saxagliptine a été généralement bien tolérée durant les essais cliniques contrôlés portant sur son ajout à la metformine, à une sulfonylurée, à l'insuline (avec ou sans metformine) ou à la metformine et une sulfonylurée, et s'est révélée comparable au placebo en ce qui a trait à la fréquence globale des effets indésirables.

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

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

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

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

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui 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 que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Les réactions indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant de la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en association avec la metformine ou une sulfonyleurée (glyburide), peu importe le lien de causalité, figurent au Tableau 1.

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

Organe ou système Réaction indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine		Nombre de patients (%) Ajout à la sulfonylurée	
	Saxagliptine à 5 mg N = 191	Placebo N = 179	Saxagliptine à 5 mg N = 253	Placebo N = 267
Troubles hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	11 (5,8)	3 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,1)
Éosinophilie	6 (3,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Troubles cardiaques				
Maladie coronarienne	4 (2,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée	14 (7,3)	23 (12,8)	13 (5,1)	23 (8,6)
Dyspepsie	11 (5,8)	8 (4,5)	9 (3,6)	7 (2,6)
Mal de dents	8 (4,2)	11 (6,1)	8 (3,2)	8 (3,0)
Douleurs abdominales	7 (3,7)	2 (1,1)	6 (2,4)	4 (1,5)
Douleurs abdominales hautes	7 (3,7)	5 (2,8)	10 (4,0)	8 (3,0)
Nausées	7 (3,7)	8 (4,5)	4 (1,6)	4 (1,5)
Vomissements	7 (3,7)	7 (3,9)	4 (1,6)	4 (1,5)
Constipation	5 (2,6)	3 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,1)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	4 (2,1)	1 (0,6)	2 (0,8)	6 (2,2)
Gastrite	2 (1,0)	2 (1,1)	5 (2,0)	8 (3,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Œdème périphérique	11 (5,8)	9 (5,0)	5 (2,0)	7 (2,6)
Douleur thoracique	5 (2,6)	2 (1,1)	4 (1,6)	3 (1,1)
Fatigue	5 (2,6)	7 (3,9)	8 (3,2)	3 (1,1)
Asthénie	0	2 (1,1)	5 (2,0)	8 (3,0)
Infections et infestations				
Grippe	22 (11,5)	23 (12,8)	16 (6,3)	26 (9,7)
Rhinopharyngite	21 (11,0)	19 (10,6)	24 (9,5)	27 (10,1)
Bronchite	18 (9,4)	11 (6,1)	8 (3,2)	7 (2,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (8,9)	14 (7,8)	22 (8,7)	22 (8,2)
Infections des voies urinaires	15 (7,9)	12 (6,7)	35 (13,8)	29 (10,9)
Sinusite	10 (5,2)	9 (5,0)	4 (1,6)	3 (1,1)
Gastro-entérite	5 (2,6)	3 (1,7)	7 (2,8)	7 (2,6)
Infection dentaire	5 (2,6)	3 (1,7)	2 (0,8)	2 (0,7)
Gastro-entérite virale	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,4)
Pharyngite	2 (1,0)	4 (2,2)	19 (7,5)	14 (5,2)
Infection virale	1 (0,5)	4 (2,2)	4 (1,6)	6 (2,2)
Pharyngo-amygdalite	1 (0,5)	1 (0,6)	5 (2,0)	10 (3,7)
Blessures, intoxications et complications postopératoires				
Blessure à un membre	3 (1,6)	1 (0,6)	0	7 (2,6)
Épreuves de laboratoire				
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	4 (2,1)	2 (1,1)	8 (3,2)	4 (1,5)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 (0,5)	4 (2,2)	4 (1,6)	3 (1,1)
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Hypoglycémie ^c	17 (8,9)	18 (10,1)	50 (19,8)	49 (18,4)

Organe ou système Réaction indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine		Nombre de patients (%) Ajout à la sulfonylurée	
	Saxagliptine à 5 mg N = 191	Placebo N = 179	Saxagliptine à 5 mg N = 253	Placebo N = 267
Hypertriglycéridémie	6 (3,1)	2 (1,1)	9 (3,6)	5 (1,9)
Dyslipidémie	3 (1,6)	4 (2,2)	11 (4,3)	10 (3,7)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Arthralgie	16 (8,4)	9 (5,0)	17 (6,7)	20 (7,5)
Dorsalgie	15 (7,9)	16 (8,9)	16 (6,3)	17 (6,4)
Arthrose	8 (4,2)	4 (2,2)	2 (0,8)	7 (2,6)
Myalgie	6 (3,1)	4 (2,2)	6 (2,4)	5 (1,9)
Douleur aux extrémités	6 (3,1)	13 (7,3)	12 (4,7)	18 (6,7)
Exostose	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,4)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (2,1)	9 (5,0)	4 (1,6)	9 (3,4)
Spasmes musculaires	3 (1,6)	4 (2,2)	3 (1,2)	4 (1,5)
Troubles du système nerveux				
Céphalées	17 (8,9)	20 (11,2)	25 (9,9)	19 (7,1)
Étourdissements	8 (4,2)	9 (5,0)	3 (1,2)	11 (4,1)
Paresthésie	0	2 (1,1)	1 (0,4)	6 (2,2)
Troubles psychiatriques				
Anxiété	8 (4,2)	5 (2,8)	5 (2,0)	4 (1,5)
Dépression	6 (3,1)	4 (2,2)	6 (2,4)	2 (0,7)
Troubles rénaux et urinaires				
Microalbuminurie	5 (2,6)	4 (2,2)	3 (1,2)	2 (0,7)
Néphrolithiase	4 (2,1)	3 (1,7)	0	4 (1,5)
Dysurie	0	4 (2,2)	5 (2,0)	7 (2,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	7 (3,7)	9 (5,0)	14 (5,5)	16 (6,0)
Douleur pharyngo-laryngienne	5 (2,6)	3 (1,7)	3 (1,2)	4 (1,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption	6 (3,1)	5 (2,8)	1 (0,4)	2 (0,7)
Alopécie	4 (2,1)	0	0	1 (0,4)
Prurit	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (0,8)	6 (2,2)
Troubles vasculaires				
Hypertension	9 (4,7)	12 (6,7)	21 (8,3)	13 (4,9)

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

^b La durée moyenne de l'exposition à double insu au médicament à l'étude, incluant l'exposition après la mise en route du traitement de secours, était de 50 semaines (écart-type = 17) pour la saxagliptine à 5 mg plus le glyburide, et de 48 semaines (écart-type = 17) pour le placebo plus le glyburide en dose plus forte.

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

Durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), des éruptions cutanées ont été rapportées chez 4,2 et 2,8 % des patients qui recevaient respectivement la saxagliptine (5 mg) et le placebo. Durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à une sulfonylurée (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), des éruptions cutanées ont touché 1,6 et 1,1 % des patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et le placebo, respectivement.

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

Durant l'essai de courte durée (24 semaines) portant sur l'ajout de la saxagliptine (5 mg) à une sulfonurée (glyburide, 7,5 mg), la fréquence globale d'hypoglycémie a été plus élevée dans le groupe traité que dans le groupe placebo (14,6 p/r à 10,1 %). La fréquence des épisodes confirmés d'hypoglycémie (par définition, symptômes d'hypoglycémie accompagnés d'un taux de glucose du sang capillaire $\leq 2,8$ mmol/L) était comparable dans le groupe traité (0,8 %) et le groupe témoin (0,7 %). Durant le volet de prolongation de longue durée, la fréquence globale d'hypoglycémie a été comparable dans le groupe sous saxagliptine (5 mg) et la sulfonurée, et le groupe témoin recevant le placebo et la sulfonurée en dose plus forte (19,8 p/r à 18,4 %).

Durant l'essai portant sur l'ajout de la saxagliptine (5 mg) à une sulfonurée (glyburide), l'hypertension a touché plus de patients du groupe saxagliptine (8,3 %) que de patients du groupe placebo (4,9 %). Aucune altération significative sur le plan clinique n'a été mise au jour à l'analyse des tensions artérielles systolique et diastolique moyennes.

Les réactions indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en association avec l'insuline (avec ou sans metformine), peu importe le lien de causalité, figurent au Tableau 2.

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

Organe ou système Réaction indésirable	Nombre de patients (%)	
	Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine) Saxagliptine à 5 mg + insuline N =304	Placebo + insuline N =151
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	6 (2,0)	4 (2,6)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	14 (4,6)	7 (4,6)
Constipation	12 (3,9)	5 (3,3)
Douleur abdominale	8 (2,6)	2 (1,3)
Gastrite	8 (2,6)	2 (1,3)
Nausées	5 (1,6)	5 (3,3)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Œdème périphérique	9 (3,0)	5 (3,3)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	24 (7,9)	12 (7,9)

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

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

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

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

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

Les réactions indésirables survenues chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en association avec la metformine et une sulfonyleurée, peu importe le lien de causalité, figurent au Tableau 3.

Tableau 3 Réactions indésirables (sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur) rapportées durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine et à une sulfonylurée^a (24 semaines), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg ou un placebo

Organe ou système Réaction indésirable	Nombre de patients (%)	
	Ajout à la metformine et à une sulfonylurée Saxagliptine à 5 mg + metformine + sulfonylurée N = 129	Placebo + metformine + sulfonylurée N = 128
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	1 (0,8)	5 (3,9)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7 (5,4)	5 (3,9)
Flatulence	4 (3,1)	0
Gastrite	3 (2,3)	3 (2,3)
Nausées	2 (1,6)	4 (3,1)
Constipation	1 (0,8)	3 (2,3)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8 (6,2)	12 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (4,7)	6 (4,7)
Infection des voies urinaires	4 (3,1)	8 (6,3)
Pharyngite	0	3 (2,3)
Candidose buccale	0	3 (2,3)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	13 (10,1)	8 (6,3)
Dyslipidémie	5 (3,9)	7 (5,5)
Hyperglycémie	4 (3,1)	4 (3,1)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Douleur aux extrémités	2 (1,6)	4 (3,1)
Arthralgie	2 (1,6)	3 (2,3)
Dorsalgie	1 (0,8)	4 (3,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4 (3,1)	3 (2,3)
Étourdissements	3 (2,3)	2 (1,6)
Neuropathie périphérique	3 (2,3)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	0	3 (2,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	4 (3,1)	1 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruptions cutanées	2 (1,6)	3 (2,3)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (5,4)	2 (1,6)

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

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

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

(études de courte durée de 24 semaines et volets de prolongation de longue durée) ou à la metformine et une sulfonylurée (étude de 24 semaines)

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique* : éosinophilie, lymphopénie, anémie ferriprive, anémie isochrome.

Troubles cardiaques* : maladie coronarienne, hypertrophie ventriculaire gauche, bloc auriculoventriculaire du premier degré, bloc de branche gauche, insuffisance mitrale, ischémie du myocarde, palpitations cardiaques, extrasystoles ventriculaires, infarctus aigu du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire complet, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogène.

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhée, tumeur salivaire, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : cholécystite aiguë, cholécystite, hépatite.

Troubles immunitaires* : hypersensibilité, sarcoïdose.

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

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

Épreuves de laboratoire* : hausse du taux d'aspartate aminotransférase, du taux de protéine C réactive, de la cholestérolémie et de la tension artérielle, anomalie de la repolarisation sur l'électrocardiogramme, anomalie du tracé électrocardiographique, baisse de la numération lymphocytaire.

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation.

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

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

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

Troubles rénaux et urinaires : calcul urétéral, calcul urinaire, dysfonctionnement rénal.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hémoptysie, embolie pulmonaire.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : éruption, alopecie, eczéma constitutionnel, hyperhydrose, éruption papuleuse, lésion cutanée, eczéma de contact, dermatite, sécheresse cutanée, eczéma séborrhéique, urticaire.

Interventions chirurgicales et médicales : stérilisation.

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Nombre absolu des lymphocytes : Une baisse moyenne liée à la dose du nombre absolu des lymphocytes a été observée durant l'emploi de la saxagliptine. À l'issue de l'analyse des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés, le nombre absolu de lymphocytes, qui s'élevait à environ 2200 cellules/ μ L au départ, s'est abaissé d'environ 100 cellules/ μ L en moyenne chez les patients recevant la saxagliptine plutôt que le placebo. La numération lymphocytaire s'est révélée égale ou inférieure à 750 cellules/ μ L chez 1,5 et 0,4 % des patients recevant respectivement la saxagliptine (5 mg) et le placebo. La baisse de la numération lymphocytaire ne s'est pas traduite par des réactions indésirables d'importance clinique. Il faut effectuer la numération des lymphocytes quand l'état clinique du patient le justifie, par exemple en présence d'infection

inhabituelle ou prolongée. L'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire de patients atteints d'anomalies lymphocytaires (p. ex. infectés par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) est inconnu.

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

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

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles hématologiques et du système lymphatique : purpura thrombopénique idiopathique

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

Troubles immunitaires : réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke, les éruptions cutanées, l'urticaire et les éruptions cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (*voir* CONTRE-INDICATIONS *et* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité)

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : arthralgie grave et invalidante (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif)

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

Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire

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

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

L'étude a permis d'établir que la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 95 % pour le rapport de risques estimé entre la saxagliptine et le placebo quant à la fréquence des événements relevant du paramètre principal était < 1,3. L'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité de la saxagliptine par comparaison au placebo en tant qu'ajout au traitement de fond pour ce qui est de réduire la fréquence des événements cardiovasculaires majeurs (paramètre principal; RRI = 1,00; IC à 95 % : 0,89 – 1,12; p = 0,986).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

d'autres médicaments.

Interactions médicament-médicament

Effets d'autres médicaments sur la saxagliptine

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

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

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

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

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

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

Simvastatine : L'administration concomitante de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine

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

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

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

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

Rifampicine : L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) et de la rifampicine, un puissant inducteur du CYP 3A4 et du CYP 3A5 et un inducteur de la Pgp (600 mg une fois par jour à l'état d'équilibre), a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'ASC de la saxagliptine de 53 % et de 76 %, respectivement. Une hausse correspondante de la C_{max} (39 %) du métabolite actif a été observée, mais sans aucun changement de l'ASC plasmatique. On n'a noté aucun changement dans l'inhibition maximale de la DPP-4 (% I_{max}) et une réduction de 6 % seulement de l'aire moyenne sous la courbe de l'effet en fonction du temps d'inhibition de la DPP-4 (ASCE) sur une période de 24 heures (intervalle posologique de la saxagliptine) lorsque la saxagliptine était administrée en concomitance avec la rifampicine. Cependant, une demi-vie plus courte de l'inhibition de la DPP-4 a été observée pendant la période d'administration concomitante de la rifampicine (25,9 heures pour la saxagliptine en monothérapie contre 14,5 heures pour la saxagliptine administrée avec la rifampicine) (*voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4).

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

saxagliptine. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres inhibiteurs du CYP 2C19 ou inducteurs de la MRP-3.

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

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

Effet de la saxagliptine sur d'autres médicaments

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

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

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

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

Digoxine : L'administration concomitante de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de

manière cliniquement significative avec la digoxine. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur le transport dépendant de la Pgp.

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

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

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

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

Interactions médicament-aliments

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

Interactions médicament-herbes médicinales

La survenue d'interactions entre TEVA-SAXAGLIPTIN et des produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La survenue d'interactions entre TEVA-SAXAGLIPTIN et les analyses de laboratoire n'a pas été

établie.

Effets du médicament sur le style de vie

Les effets de la saxagliptine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, TEVA-SAXAGLIPTIN ne devrait pas nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

TEVA-SAXAGLIPTIN (saxagliptine) peut être pris avec ou sans aliments.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée de TEVA-SAXAGLIPTIN s'établit à 5 mg, une fois par jour.

Insuffisance rénale : Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par TEVA-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et ESSAIS CLINIQUES – Insuffisance rénale*).

Insuffisance rénale bénigne

- Il n'est pas recommandé d'ajuster la posologie de TEVA-SAXAGLIPTIN dans les cas d'insuffisance rénale bénigne (TFGe de 60-89 mL/min/1,73 m² [selon l'équation MDRD {*Modified Diet in Renal Disease*} pour le TFGe]).

Insuffisance rénale modérée

- Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'un TFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m².
En présence d'insuffisance rénale modérée accompagnée d'un TFGe < 45 mL/min/1,73m², la dose est de 2,5 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale grave

TEVA-SAXAGLIPTIN doit être utilisé avec prudence dans les cas d'insuffisance rénale grave. L'emploi de TEVA-SAXAGLIPTIN n'est pas recommandé dans les cas de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse. En présence d'insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73m²), la dose recommandée est de 2,5 mg une fois par jour.

Insuffisance hépatique : L'emploi de TEVA-SAXAGLIPTIN est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave en raison du manque d'expérience dans l'emploi clinique de cet agent chez ce type de patients.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la saxagliptine n'ont pas été établies chez les

enfants. Par conséquent, TEVA-SAXAGLIPTIN ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose de TEVA-SAXAGLIPTIN uniquement parce que le patient est âgé (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ESSAIS CLINIQUES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de TEVA-SAXAGLIPTIN, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose de TEVA-SAXAGLIPTIN au cours d'une même journée.

Administration

Il ne faut pas diviser ou couper les comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

En cas de surdosage, il faut prendre les mesures de soutien qui s'imposent compte tenu de l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite peuvent être extraits par hémodialyse (élimination de 23 % de la dose en 4 heures).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La saxagliptine est un puissant inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible. La saxagliptine a une plus grande affinité sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine se fixe au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et inhibe longtemps cette enzyme⁷. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la saxagliptine exerce son effet en ralentissant l'inactivation des hormones incrétines, dont le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), de sorte que le taux de GLP-1 actif (intact) est plus élevé.

Les incrétines sont des hormones libérées par les intestins tout au long de la journée, et leur taux augmente après les repas. Ces hormones sont rapidement inactivées par l'enzyme DPP-4. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Quand la glycémie est élevée, les incrétines GLP-1 et GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) stimulent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules

bêta du pancréas. L'incrétine GLP-1 inhibe en outre la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant de ce fait une baisse de la production hépatique de glucose.

Le taux de GLP-1 est faible en présence de diabète de type 2⁹, mais la saxagliptine entraîne l'augmentation du taux de GLP-1 actif. En faisant augmenter le taux de GLP-1 actif, la saxagliptine stimule la libération postprandiale d'insuline et fait baisser le taux postprandial de glucagon circulant d'une façon glucodépendante. En présence d'hyperglycémie chez le patient atteint de diabète de type 2, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon peuvent se traduire par une baisse du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des glycémies à jeun et postprandiale⁵.

Pharmacodynamie

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

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

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la saxagliptine a été caractérisée de manière exhaustive chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 4).

Tableau 4 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la saxagliptine chez le sujet sain

	C_{\max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	ASC ng•h/mL	Élimination rénale (mL/min)
Dose orale unique (5 mg), moyennes	24	2,5	78	230

La saxagliptine est rapidement absorbée après son administration par voie orale, la C_{\max} plasmatique étant habituellement atteinte dans les 2 heures suivant l'administration au sujet à jeun. La C_{\max} et l'ASC augmentent en proportion de la dose. Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine par des sujets sains, l'ASC_(0-∞) moyenne de la saxagliptine et de son principal métabolite s'établissait à 78 et à 214 ng•h/mL, respectivement. Les valeurs plasmatiques correspondantes de la C_{\max} s'élevaient à 24 et à 47 ng/mL. Les coefficients de variation de la C_{\max} et de l'ASC chez un même sujet étaient inférieurs à 12 %.

Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine par des sujets sains, la demi-vie ($t_{1/2}$) plasmatique terminale moyenne de la saxagliptine est de 2,5 heures, et la $t_{1/2}$ moyenne de l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. L'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique dure au moins 24 heures après la prise orale de la saxagliptine. Le médicament ne s'accumule pas de manière significative, même après son administration unquotidienne répétée aux doses étudiées. L'élimination de la saxagliptine et de son principal métabolite n'est pas fonction de la dose ni du temps quand la saxagliptine est administrée une fois par jour en doses allant de 2,5 à 400 mg durant 14 jours. Les résultats tirés d'un modèle d'exposition par type de patients incitent à penser que la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite est comparable chez le sujet sain et le patient atteint de diabète de type 2.

Absorption : La saxagliptine peut être administrée avec ou sans aliments. Au moins 75 % de la dose de saxagliptine prise par voie orale est absorbée. Chez le sujet sain, la prise d'aliments a un effet relativement modeste sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Après la prise de la saxagliptine avec un repas riche en graisse, la C_{\max} ne change pas, mais l'ASC est accrue de 27 % par rapport à la période après l'administration à jeun. Le délai d'obtention de la C_{\max} (t_{\max}) est plus long d'environ 0,5 heure quand la saxagliptine est prise avec des aliments plutôt qu'à jeun. Ces modifications sont considérées sans portée clinique significative.

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

Métabolisme : Le métabolisme de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P₄₅₀ (CYP 3A4 et CYP 3A5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible, et qui a 2 fois moins de pouvoir inhibiteur que la molécule mère.

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez les enfants. Par conséquent, la saxagliptine ne doit pas être administrée aux patients de moins de 18 ans.

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

Sexe : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie selon que le sujet est un homme ou une femme. La pharmacocinétique de la saxagliptine est comparable chez l'homme et chez la femme. L'exposition au principal métabolite est plus élevée d'environ 25 % chez les femmes que chez les hommes, mais la portée clinique de cette différence est inconnue.

Race : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie suivant l'appartenance raciale du patient. Dans le cadre d'un modèle analytique d'exposition, on a comparé la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez 309 sujets de race blanche et 105 sujets appartenant à 6 autres groupes raciaux. On n'a observé aucune différence significative entre ces

2 populations quant à la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite.

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

Insuffisance rénale : On a mené une étude ouverte afin de comparer la pharmacocinétique de la saxagliptine prise en dose unique (10 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique plus ou moins grave et des sujets ayant une fonction rénale normale.

En présence d'un TFG_e de ≥ 45 mL/min/1,73 m² selon l'équation MDRD pour le TFG_e, l'augmentation de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite n'est pas assez importante pour avoir une portée clinique. Il n'est pas recommandé de modifier la posologie dans ce cas.

En présence d'insuffisance rénale accompagnée d'un TFG_e de < 45 mL/min/1,73 m², l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est plus de 2,1 et 4,5 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale. Il faut réduire la dose de la saxagliptine à 2,5 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une insuffisance rénale accompagnée d'un TFG_e de < 45 mL/min/1,73 m² (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES – Insuffisance rénale).

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température : Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder à l'abri de l'humidité.

Autres recommandations : Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie. Il ne faut pas jeter les comprimés non utilisés dans les toilettes ni dans les ordures ménagères.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

TEVA-SAXAGLIPTIN dosé à 2,5 mg est offert en comprimé jaune, rond, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « TV/8067 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

TEVA-SAXAGLIPTIN dosé à 5 mg est offert en comprimé de couleur rose, rond, biconvexe et pelliculé, portant l'inscription « TV/8066 » imprimée à l'encre noire sur un côté.

Les comprimés à 2,5 mg et à 5 mg sont offerts en flacons de 100 et en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 comprimés.

Composition

Ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN : acide chlorhydrique dilué, alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde de fer noir (2,5 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc. L'encre noire d'imprimerie comprend : gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

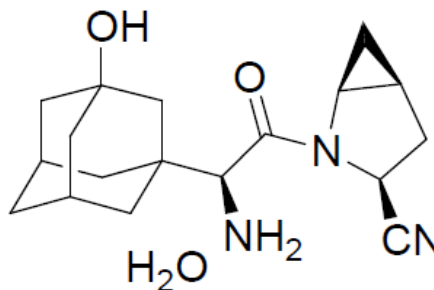
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	saxagliptine*
Dénomination systématique :	(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydraté
Formule et masse moléculaires :	$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ 333,43 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :	La saxagliptine, sous forme de base libre monohydratée, est une poudre cristalline non hygroscopique, de couleur blanche à jaune pâle ou brun pâle. Elle est soluble en milieu aqueux tamponné à pH de 1,0 et 4,5, et modérément soluble dans les tampons aqueux de pH 7,5 et dans l'eau à 37 °C.
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* La saxagliptine monohydratée se transforme en chlorhydrate de saxagliptine durant la fabrication du médicament.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés Teva-Saxagliptin à 5 mg (Teva Canada Limitée) et de celle des comprimés Onglyza[®] à 5 mg (AstraZeneca Canada Inc., Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 5 mg lors de deux traitements administrés à l'insu à 20 sujets, hommes et femmes, à jeun et en bonne santé.

Saxagliptine (1 × 5 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _t (ng•h/mL)	92,4 96,9 (31)	94,8 99,1 (29)	97,5	92,0 – 103,3
ASC _{inf} (ng•h/mL)	96,7 101,5 (31)	99,2 103,8 (29)	97,5	92,0 – 103,3
C _{max} (ng/mL)	29,9 31,6 (32)	29,5 30,6 (26)	101,3	91,2 – 112,6
t _{max} [§] (h)	0,7 (0,3-2,0)	0,5 (0,3-1,3)		
t _{1/2} ^ψ (h)	2,7 (14)	2,7 (14)		

* Comprimés Teva-Saxagliptin à 5 mg (Teva Canada Limitée).

[†] Comprimés Onglyza[®] à 5 mg (AstraZeneca Canada inc., Canada) ont été achetés au Canada

^ψ t_{1/2} - Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

Données démographiques et plan de l'étude

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

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans (N = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
Ajout à la metformine ⁴				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Metformine en mode ouvert (1500 à 2500 mg) et saxagliptine à 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg N = 191 ≥ 65 ans, N = 32 ≥ 75 ans, N = 2 Placebo, N = 179 ≥ 65 ans, N = 26 ≥ 75 ans, N = 3	55 ans (26 à 76)	54/46
Ajout à une sulfonylurée ³				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Glyburide en mode ouvert (7,5 mg) et saxagliptine à 5 mg ou glyburide en mode ouvert (7,5 mg) et glyburide à double insu (2,5 mg, pour un total quotidien de 10 mg pouvant être porté à 15 mg)/placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, N = 253 ≥ 65 ans, N = 42 ≥ 75 ans, N = 3 Placebo, N = 267 ≥ 65 ans, N = 52 ≥ 75 ans, N = 5	55 ans (18 à 77)	45/55
Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus de la saxagliptine à 5 mg ou insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour,	Saxagliptine à 5 mg N = 304 ≥ 65 ans, N = 71 ≥ 75 ans, N = 6 Placebo, N = 151 ≥ 65 ans, N = 33	57 ans (18 à 77)	41/59

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N ^{bre} de sujets par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans (N = nombre)	Âge moyen (écart)	Sexe (% H/F)
	≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus un placebo Voie orale, 24 semaines	≥ 75 ans, N = 3		
Ajout à la metformine et à une sulfonylurée				
Multicentrique, répartition aléatoire, contrôlée par placebo, double insu	Metformine (≥ 1500 mg) et sulfonylurée en mode ouvert (≥ 50 % de la dose maximale) plus de la saxagliptine à 5 mg ou metformine (≥ 1500 mg) et sulfonylurée en mode ouvert (≥ 50 % de la dose maximale) plus un placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg N = 129 ≥ 65 ans, N = 28 ≥ 75 ans, N = 2 Placebo, N = 128 ≥ 65 ans, N = 33 ≥ 75 ans, N = 7	57 ans (25 à 83)	60/40

Résultats de l'étude

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'emploi de la saxagliptine à 5 mg a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative comparativement au placebo du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale, y compris la glycémie 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Ajout à la metformine

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

Les patients qui remplissaient les critères d'admission ont participé durant 2 semaines à une période de préparation à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme

d'exercice ainsi que l'administration d'un placebo et de metformine à la dose habituelle, qui pouvait atteindre 2500 mg/jour durant toute la durée de l'étude. Après cette période de préparation, les patients admissibles ont reçu 2,5, 5 ou 10 mg de saxagliptine ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà en mode ouvert. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ont reçu de la pioglitazone, comme traitement de secours, en plus de la metformine et du placebo ou de la saxagliptine. L'augmentation des doses de saxagliptine et de metformine n'était pas autorisée durant cette étude.

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

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

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

[§] Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude avant le traitement

de secours par la pioglitazone.

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

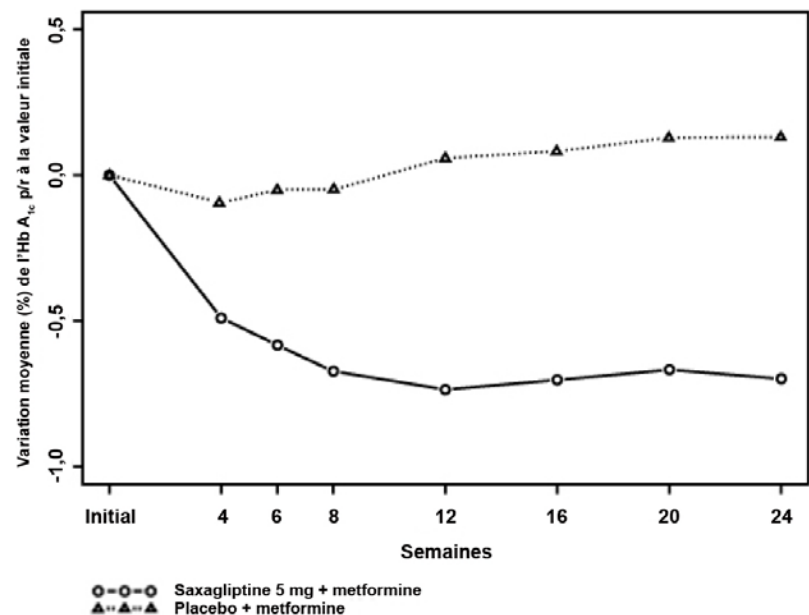
^a Valeur $p < 0,0001$, comparaison avec le placebo

GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le pourcentage moyen de variation du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la Figure 1. Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (43,5 et 16,6 %, respectivement). La baisse de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale était significativement plus importante chez les patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (-3,2 et -1,0 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo plutôt que la saxagliptine avec la metformine (27 et 13 %) ont dû abandonner le traitement parce que leur glycémie était mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les plus importantes variations moyennes ajustées du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à la saxagliptine (5 mg) ont été observées chez les patients dont les taux d'HbA_{1c} étaient les plus élevés au départ. Durant cette étude, les effets du traitement sur les paramètres lipidiques étaient comparables pour la saxagliptine et le placebo. De même, le changement du poids corporel a été comparable dans les groupes recevant la saxagliptine et le placebo (baisse de 0,9 kg dans les 2 groupes).

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



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

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

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

Ajout à une sulfonylurée

En tout, 768 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine en association avec une sulfonylurée chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée au moment de l'inscription à l'étude (taux d'HbA_{1c} entre 7,5 et 10 % inclusivement) avec l'emploi d'une sulfonylurée seule en dose inférieure à la dose maximale. Pour être admissible à cette étude, il fallait recevoir une sulfonylurée en dose inférieure à la dose maximale depuis au moins 2 mois. Durant cette étude, on a comparé la saxagliptine prise en association avec une dose intermédiaire et fixe de sulfonylurée, à une sulfonylurée seule prise en dose plus forte.

Les patients qui remplissaient les critères d'admission ont participé durant 4 semaines à une période de préparation à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme d'exercice ainsi que l'administration de glyburide à raison de 7,5 mg une fois par jour. Après cette période de préparation, les patients admissibles dont le taux d'HbA_{1c} se situait entre 7 et 10 % inclusivement ont reçu 2,5 ou 5 mg de saxagliptine et 7,5 mg de glyburide, ou un placebo et une dose quotidienne totale de 10 mg de glyburide, suivant une répartition aléatoire. La dose de glyburide pouvait être portée à jusque 15 mg/jour dans le groupe recevant le placebo. L'augmentation de la dose de glyburide n'était pas autorisée dans les groupes recevant la saxagliptine. En cas d'hypoglycémie, l'investigateur pouvait à sa discrétion réduire la dose de glyburide une fois durant l'étude de 24 semaines dans n'importe lequel des groupes. La dose quotidienne finale de glyburide a atteint 15 mg/jour chez environ 92 % des patients recevant le placebo. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ont reçu de la metformine, comme traitement de secours, en plus de la saxagliptine et du glyburide ou le placebo et du glyburide en dose plus forte. L'augmentation des doses de saxagliptine n'était pas autorisée durant cette étude.

Pris en dose de 5 mg en association avec le glyburide, la saxagliptine a entraîné une amélioration

significativement plus importante du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale que l'association placebo-glyburide en dose plus forte (Tableau 7). Le pourcentage moyen de variation du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la Figure 2. Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et le glyburide plutôt que le placebo et le glyburide en dose plus forte (22,8 et 9,1 %, respectivement). La glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a baissé significativement davantage chez les patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et le glyburide plutôt que le placebo et le glyburide en dose plus forte (-1,9 et 0,4 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo et le glyburide en dose plus forte plutôt que la saxagliptine (5 mg) avec le glyburide (30 et 17 %) ont dû abandonner le traitement parce que leur glycémie était mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les variations moyennes ajustées les plus importantes du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à la saxagliptine (5 mg) ont été observées chez les patients dont le taux d'HbA_{1c} était le plus élevé au départ. Durant cette étude, la saxagliptine s'est comparée au placebo pour ce qui est des effets du traitement sur les paramètres lipidiques. On a observé de faibles hausses du poids corporel chez les patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) avec le glyburide et l'association placebo-glyburide en dose plus forte (0,8 et 0,3 kg, respectivement; p = 0,012).

Tableau 7 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association saxagliptine-glyburide[§]

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + glyburide à 7,5 mg	Placebo + glyburide en dose plus forte
Taux d'HbA_{1c} (%)	N = 250	N = 264
Valeur de départ (moyenne)	8,5	8,4
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-0,6	0,1
Écart par rapport au glyburide en dose plus forte (moyenne ajustée [±])	-0,7 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9 à -0,6)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	23 % ^a (57/250)	9 % (24/264)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 252	N = 265
Valeur de départ (moyenne)	9,7	9,7
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-0,5	0,04
Écart par rapport au glyburide en dose plus forte (moyenne ajustée [±])	-0,6 ^b	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9 à -0,2)	
GPP 2 h après l'HGPO (mmol/L)	N = 202	N = 206
Valeur de départ (moyenne)	17,5	17,9
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-1,9	0,4
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [±])	-2,3 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,9 à -1,7)	
ASC de la GPP 3 h après l'HGPO (mmol*min/L)	N = 195	N = 204
Valeur de départ (moyenne)	2794	2875

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + glyburide à 7,5 mg	Placebo + glyburide en dose plus forte
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [±])	-278	66
Écart par rapport au glyburide en dose plus forte (moyenne ajustée [±])	-344 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(-433 à -254)	

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

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

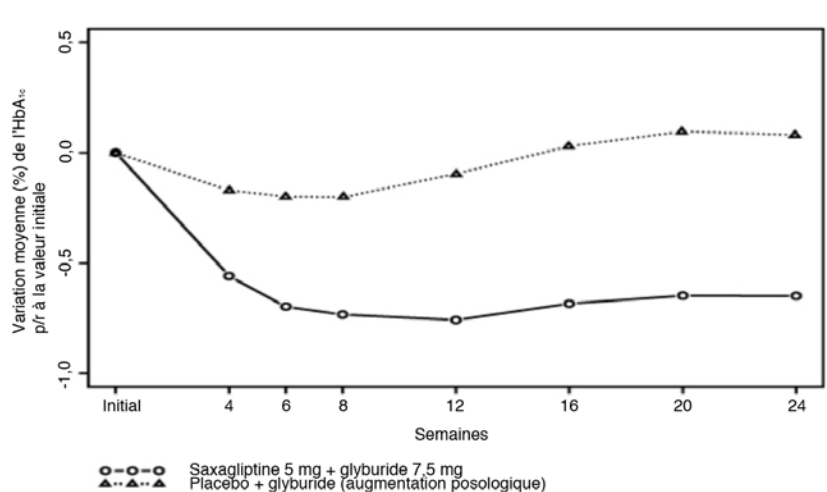
^a Valeur p < 0,0001, comparaison avec l'association placebo + glyburide en dose plus forte

^b Valeur p = 0,0020, comparaison avec l'association placebo + glyburide en dose plus forte

GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Figure 2 Variation moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport au départ durant l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association saxagliptine-glyburide*



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

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Les patients qui ont reçu le traitement de secours (en fonction de taux de glucose prédéfinis) pendant l'étude principale de 24 semaines et les patients qui avaient participé à toutes les évaluations prévues durant l'étude principale de 24 semaines sans avoir besoin d'un traitement de secours étaient admissibles au volet de prolongation de longue durée à double insu. Parmi les patients qui avaient entrepris le traitement de 24 semaines, 227 (89,7 %) et 235 (88 %) recevaient respectivement la saxagliptine (5 mg) en association avec le glyburide et le placebo en association avec le glyburide en dose plus forte. Les patients qui recevaient la saxagliptine durant l'étude principale ont continué de recevoir cet agent à la même dose durant le volet de prolongation. Le changement du taux d'HbA_{1c} pour le groupe recevant la saxagliptine (5 mg) et le glyburide (cas observés = 99, RADO = 243) comparativement au groupe recevant le placebo et le glyburide en dose plus forte (cas observés = 61, RADO = 253) s'établissait à -0,6 % à la 50^e semaine.

Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)

En tout, 455 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la saxagliptine en association avec l'insuline chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7,5 et 11 % inclusivement) avec l'emploi d'insuline seule (N = 141) ou en association avec une dose stable de metformine (N = 314). Les patients devaient recevoir une dose stable d'insuline (de 30 à 150 unités par jour, inclusivement) avec ou sans metformine, et la dose quotidienne totale d'insuline devait avoir varié de 20 % ou moins pendant au moins 8 semaines avant la sélection. Les patients recevaient de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée (basale) ou une insuline prémélangée. Les patients utilisant une insuline à action brève ont été exclus à moins que l'insuline à action brève n'ait été administrée en tant que composante d'une insuline prémélangée.

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

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

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

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + insuline (+/- metformine) N = 304	Placebo + insuline (+/- metformine) N = 151
Taux d'HbA_{1c} (%)	N = 300	N = 149
Valeur de départ (moyenne)	8,7	8,7
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-0,7	-0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-0,4 [‡]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,6, -0,2)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'HbA _{1c} < 7 %	17 % [§] (52/300)	7 % (10/149)
GPP 2 h après l'HGPO (mmol/L)	N = 262	N = 129
Valeur de départ (moyenne)	13,9	14,2
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-1,5	-0,2
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-1,3 [¶]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,1, -0,5)	
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 300	N = 149
Valeur de départ (moyenne)	9,6	9,6
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	-0,6	-0,3
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-0,2 [#]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,7, 0,3)	
Dose quotidienne totale moyenne d'insuline (unités)	N = 299	N = 151
Valeur de départ (moyenne)	53	55
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée [†])	2	5
Écart par rapport au placebo (moyenne ajustée [†])	-3 [§]	
Intervalle de confiance à 95 %	(-6, -1)	

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

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

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

[§] Signification non testée

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

[#] Non statistiquement significatif

GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Au terme de la période de traitement de courte durée de 24 semaines, les patients étaient admissibles à une période de traitement de longue durée à double insu et contrôlée. Les patients ont continué de prendre le médicament à l'étude à l'insu auquel ils avaient été affectés pour la période de traitement de courte durée (saxagliptine à 5 mg ou placebo en ajout à l'insuline avec

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

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée

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

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

La saxagliptine, en association avec la metformine et une sulfonylurée, a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1C} et de la glycémie postprandiale que l'association d'un placebo avec la metformine et une sulfonylurée (Tableau 9).

Tableau 9 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'essai contrôlé par placebo portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine et une sulfonylurée*

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

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

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

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

[§] Signification non testée

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

[#] Non statistiquement significatif

GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Insuffisance rénale

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de 12 semaines a comparé l'effet du traitement par la saxagliptine à 2,5 mg administrée une fois par jour à celui du placebo chez 170 patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale (85 patients sous saxagliptine : modérée [N = 48], grave [N = 18] ou néphropathie terminale [N = 19] et 85 patients sous placebo). Lorsqu'ils ont été admis à l'étude, 98,2 % des patients prenaient déjà et ont continué de prendre leurs médicaments antihyperglycémiques (insuline et/ou antihyperglycémiant par voie orale) autres que le médicament à l'étude (75,3 % prenaient de l'insuline et 31,2 % prenaient un antihyperglycémiant par voie orale; certains prenaient les deux types de médicament).

Le traitement par la saxagliptine à 2,5 mg a significativement amélioré le taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (réduction moyenne par rapport au départ à la semaine 12 : -0,9 % dans le groupe saxagliptine et -0,4 % dans le groupe placebo, p = 0,007). Les

améliorations du taux d'HbA_{1c} suivant le traitement par la saxagliptine à 2,5 mg se sont maintenues jusqu'à la semaine 52. Cependant, le nombre de patients ayant complété 52 semaines sans autre modification de leurs médicaments antihyperglycémiantes était faible (26 sujets du groupe saxagliptine et 34 sujets du groupe placebo).

On n'a observé aucun effet indésirable sur la fonction rénale aux semaines 12 et 52, ce qui est comparable à l'expérience des patients dont la fonction rénale était normale dans les essais cliniques. Les résultats et le profil d'innocuité de la saxagliptine durant l'étude étaient conformes aux observations des essais cliniques antérieurs.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

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

Pouvoir cancérogène

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

Pouvoir mutagène

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

Effet sur la reproduction

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée sur des rats, on a administré par gavage des doses de 100, 200 et 400 mg/kg/jour à des rats mâles durant 2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'à la date prévue de leur sacrifice (environ 4 semaines en tout) et des doses de 125, 300 et 750 mg/kg/jour à des rates durant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de la gestation. Aucun effet nocif sur la fertilité n'a été observé après l'administration des doses de 200 mg/kg/jour (mâles) et de 125 mg/kg/jour (femelles) entraînant des expositions respectives (ASC) égales à environ 630 (mâles) et 805 (femelles) fois

l'exposition secondaire à la prise de la dose recommandée chez l'homme. Après l'emploi des doses plus fortes, toxiques pour les mères (300 et 750 mg/kg/jour; égales à environ 2150 et 6375 fois la dose recommandée chez l'homme), on a observé un plus grand nombre de résorptions fœtales. La dose de 750 mg/kg (égale à environ 6375 fois la dose recommandée chez l'homme) a eu d'autres effets sur le cycle œstral, la fécondité, l'ovulation et l'implantation des ovules fécondés.

Effet sur le développement

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

Administrée à des rates à compter du 6^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de la lactation, la saxagliptine a occasionné une baisse du poids corporel des rats mâles et femelles issus seulement des mères qui avaient reçu cet agent en dose toxique (≥ 250 mg/kg/jour, soit ≥ 1690 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme). Aucune réaction de toxicité fonctionnelle ou comportementale n'a été observée chez les petits des rates, peu importe la dose de saxagliptine étudiée.

RÉFÉRENCES

1. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA *et al.* Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med. Chem.* 2005;48:5025-37.
2. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(Suppl. 2) : S1 à S225.
3. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A *et al.* Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63(9):1395-1406.
4. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ *et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
5. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
6. Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS *et al.* Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 2006;445:9-18.
7. Metzler WJ, Yanchunas J, Weigelt C *et al.* Involvement of DPP-IV catalytic residues in enzyme saxagliptin complex formation. *Protein Sci.* 2008;17:240-50.
8. Rosenstock J, Sankoh S et List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Met* 2008;10:376-86.
9. Vilsboll T, Krarup T, Deacon C, Madsbad S, Holst J. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-13.
10. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317-26.
11. Monographie de ONGLYZA[®] par AstraZeneca Canada inc. Date de révision : 12 décembre 2018. Numéro de contrôle de la présentation : 212634.
12. Étude de biodisponibilité (étude n^o 2015-3792) comparant les comprimés TEVA-

SEXAGLIPTIN à 5 mg aux comprimés Onglyza[®] à 5 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-SAXAGLIPTIN
comprimés de saxagliptine
(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-SAXAGLIPTIN est utilisé pour améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en association avec :

- la metformine,
- une sulfonylurée,
- la metformine et une sulfonylurée ou
- l'insuline (avec ou sans metformine)

lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice, et la metformine, une sulfonylurée, une association metformine et sulfonylurée ou l'insuline (avec ou sans metformine) seule ne permettent pas d'en assurer une maîtrise adéquate.

Les effets de ce médicament :

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

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

L'insuline est une hormone qui aide à maîtriser le taux de sucre (glucose) dans le sang. Quand vous avez le diabète de type 2, votre organisme ne fabrique pas suffisamment d'insuline et/ou l'insuline fabriquée par votre organisme n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Le glucose s'accumule alors dans le sang, ce qui peut entraîner de graves problèmes de santé.

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

- Ne prenez pas TEVA-SAXAGLIPTIN si vous êtes allergique à l'un des ingrédients qu'il contient ou à d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-4.
- Ne prenez pas TEVA-SAXAGLIPTIN si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique (hausse du taux de cétones dans le sang ou l'urine) ni en cas de coma ou de précoma diabétique.

- Ne prenez pas TEVA-SAXAGLIPTIN si vous avez le diabète de type 1.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient actif de TEVA-SAXAGLIPTIN est la saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine).

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : acide chlorhydrique dilué, alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde de fer noir (2,5 mg), oxyde de fer rouge (5 mg), polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium et talc. L'encre noire d'imprimerie comprend : gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir et propylèneglycol.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-SAXAGLIPTIN est offert en comprimés renfermant 2,5 mg ou 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-SAXAGLIPTIN si :

- vous avez eu une réaction allergique à d'autres inhibiteurs de la DPP-4;
- vous avez ou avez eu tout problème de rein;
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie;
- vous souffrez ou avez souffert d'insuffisance cardiaque;
- on vous a dit que votre système immunitaire était affaibli (p. ex. vous avez eu une greffe d'organe ou vous avez reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience acquise [VIH/sida]);
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous avez ou avez eu des problèmes de pancréas, comme une inflammation du pancréas (pancréatite).

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

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

Les symptômes d'insuffisance cardiaque peuvent comprendre : fatigue, enflure des chevilles, prise de poids rapide et essoufflement accru, en particulier en position allongée. Il s'agit d'une situation grave. Si cela vous arrive, vous devez

communiquer immédiatement avec votre médecin ou vous rendre à l'hôpital.

TEVA-SAXAGLIPTIN ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale exigeant la dialyse.

Le lactose monohydraté figure parmi les ingrédients non médicinaux de TEVA-SAXAGLIPTIN. Ne prenez pas TEVA-SAXAGLIPTIN si un médecin vous a dit que vous étiez atteint de l'une des maladies héréditaires suivantes : intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose.

Votre taux de sucre dans le sang pourrait devenir trop élevé (hyperglycémie) en cas de fièvre, d'infection, après une opération ou un traumatisme (conditions de stress). Dans de tels cas, consultez votre médecin pour qu'il puisse ajuster la posologie de vos médicaments, au besoin.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin

Dose habituelle :

La dose habituelle recommandée chez l'adulte est de 5 mg, pris une fois par jour, avec ou sans aliments.

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible de TEVA-SAXAGLIPTIN si vos reins ne fonctionnent pas bien.

Il ne faut pas diviser ni couper les comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive de TEVA-SAXAGLIPTIN, communiquez sur-le-champ avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison le plus proche.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-SAXAGLIPTIN, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires ayant fréquemment été observés avec TEVA-SAXAGLIPTIN sont les suivants : infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires et maux de tête. L'hypoglycémie peut être plus fréquente chez les patients déjà traités au moyen d'une sulfonylurée ou d'insuline. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, vous devez mesurer votre taux de sucre et, s'il est bas, prendre les mesures qui s'imposent afin de le corriger. Vous devez par la suite communiquer avec votre professionnel de la santé. Parmi les symptômes d'hypoglycémie, on compte tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur. Si vous présentez un effet secondaire inhabituel ou si un des effets secondaires énumérés ci-dessus ne disparaît pas ou s'aggrave, avisez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et persistante pouvant s'accompagner de vomissements		X	X
Graves douleurs articulaires invalidantes		X	
Très rare			
Réaction allergique (hypersensibilité) : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler		X	X
Pemphigoïde bulleuse (réaction cutanée grave) : formation d'ampoules sur la peau, rougeur, desquamation de la peau		X	

Inconnu			
Insuffisance cardiaque (une faiblesse du cœur) : fatigue, enflure des chevilles, essoufflement accru, en particulier en position allongée et prise de poids rapide.			X

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez les comprimés TEVA-SAXAGLIPTIN hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les toilettes ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures servent à protéger l'environnement.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Ce dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 25 janvier 2021