

**MONOGRAPHIE**  
**AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

** QTERN®**

comprimés de saxagliptine et de dapagliflozine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de propanediol de dapagliflozine monohydraté)

à 5 mg/5 mg et à 5 mg/10 mg

Code ATC : A10BD21

Associations d'hypoglycémifiants oraux

AstraZeneca Canada Inc.  
1004 Middlegate Road  
Mississauga (Ontario)  
L4Y 1M4  
[www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca)

Date de préparation : 29 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249090

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

## Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	34
SURDOSAGE .....	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	36
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	45
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	46
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	47
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	47
ESSAIS CLINIQUES .....	48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	50
TOXICOLOGIE .....	51
RÉFÉRENCES .....	55
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....	56



## QTERN

comprimés de saxagliptine et de dapagliflozine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de propanediol de dapagliflozine monohydraté)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimé : 5 mg/5 mg et 5 mg/10 mg	Lactose <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

QTERN (saxagliptine/dapagliflozine) est indiqué en association avec la metformine en complément à un régime alimentaire et à l'exercice pour atteindre l'équilibre glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 :

- chez qui la metformine et la saxagliptine seules ne permettent pas un équilibre glycémique adéquat, ou
- chez qui l'équilibre est atteint par la metformine, la saxagliptine et la dapagliflozine, en tant que composants individuels.

(voir ESSAIS CLINIQUES).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** QTERN n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus en raison de l'expérience clinique limitée avec cette population. Il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser QTERN chez les patients de 65 ans et plus. L'expérience clinique de QTERN avec les patients de 65 ans et plus est limitée. Les patients âgés traités par la dapagliflozine ont présenté plus d'effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** QTERN ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de QTERN ou de ses composants individuels n'ont pas été établies dans cette population de patients.

## CONTRE-INDICATIONS

QTERN est contre-indiqué chez les patients :

- ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à des substances actives ou à l'un des excipients, ou à tout inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) ou du cotransporteur sodium-glucose 2 (SGLT2). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- présentant une insuffisance rénale modérée à grave, définie par un taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, une néphropathie terminale ou sous dialyse.
- présentant une acidocétose diabétique, un coma/précoma diabétique ou un diabète sucré de type 1. Ces maladies doivent être traitées par la prise d'insuline.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Acidocétose diabétique

- QTERN est contre-indiqué chez les patients présentant une acidocétose diabétique, un coma ou un précoma diabétique ou un diabète de type 1. QTERN ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique.
- Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Un certain nombre de ces cas étaient atypiques et ceux-ci présentaient une glycémie inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.
- Il faut évaluer immédiatement la présence d'acidocétose diabétique chez les patients qui présentent des symptômes non spécifiques comme une difficulté à respirer, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la confusion, de l'anorexie, une soif excessive et une fatigue ou une somnolence inhabituelles, peu importe la glycémie. Si une acidocétose diabétique est soupçonnée ou diagnostiquée, il faut **arrêter immédiatement** le traitement par QTERN.

## **Cancérogenèse et mutagenèse**

**Cancer de la vessie** : QTERN ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints d'un cancer de la vessie évolutif et il devrait être utilisée avec prudence chez les patients ayant déjà été atteints d'un cancer de la vessie.

Un déséquilibre a été observé dans les cas de cancer de la vessie dans le cadre des essais cliniques avec la dapagliflozine. Il n'y a pas suffisamment de données pour établir si la dapagliflozine a un effet sur les tumeurs de la vessie préexistantes (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables).

**Utilisation chez les patients traités par la pioglitazone** : La relation entre la dapagliflozine, la pioglitazone et le cancer de la vessie est incertaine. Par conséquent, QTERN n'est pas indiqué chez les patients traités par la pioglitazone.

## **Appareil cardiovasculaire**

**Insuffisance cardiaque congestive** : Utiliser QTERN avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils sont également atteints d'insuffisance rénale et/ou s'ils ont déjà subi un infarctus du myocarde (IM). Au cours du traitement par QTERN, on doit surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et doivent signaler immédiatement de tels symptômes. Si une insuffisance cardiaque survient, il faut interrompre le traitement par QTERN et assurer la prise en charge conformément à la norme actuelle de soins.

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

## **Emploi chez les patients à risque de déplétion volémique, d'hypotension et/ou de déséquilibre électrolytique :**

QTERN ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une déplétion volémique.

La dapagliflozine (un composant de QTERN) cause une diurèse qui peut être associée à des diminutions de la tension artérielle, lesquelles peuvent être plus marquées chez les patients ayant une glycémie élevée.

Les patients les plus susceptibles de présenter des effets indésirables découlant de la baisse du volume intravasculaire (p. ex. étourdissements orthostatiques, hypotension orthostatique, hypotension ou insuffisance rénale) comprennent les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire connue, les patients prenant des

antihypertenseurs (en particulier des diurétiques de l'anse ou les médicaments qui perturbent le système rénine-angiotensine-aldostérone (p. ex. inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [ARA]), les patients âgés, les patients dont la tension artérielle systolique est basse ou ceux qui présentent des affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale).

Une surveillance minutieuse de l'état volémique est recommandée. Chez les patients qui présentent une déplétion volémique, une interruption temporaire de l'administration de QTERN devrait être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables).

### **Fonction endocrinienne et métabolisme**

**Acidocétose diabétique :** QTERN est contre-indiqué chez les patients présentant une acidocétose diabétique, un coma ou un précoma diabétique ou un diabète de type 1 (voir CONTRE-INDICATIONS). QTERN ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'acidocétose diabétique. Par conséquent, le diabète de type 2 doit être confirmé avant l'instauration du traitement par QTERN.

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et d'autres inhibiteurs du SGLT2, au cours des essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance. Dans un certain nombre des cas déclarés, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée et demeurant inférieure à 13,9 mmol/L (250 mg/dL) (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables). Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels.

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

Il faut envisager l'interruption du traitement par QTERN chez les patients atteints de diabète de type 2 qui sont hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave.

Les situations pouvant entraîner une acidocétose diabétique pendant la prise de QTERN comprennent un régime alimentaire très hypoglycémique (l'association peut augmenter la production de corps cétoniques), une déshydratation, une consommation élevée d'alcool et un faible taux de cellules bêta fonctionnelles. Ces patients doivent être étroitement surveillés.

**Hypoglycémie :** QTERN n'a pas été étudié et n'est pas indiqué en association avec l'insuline et des sécrétagogues de l'insuline, tels que les sulfonylurées. La saxagliptine et la dapagliflozine peuvent augmenter individuellement le risque d'hypoglycémie lorsqu'elles sont associées à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables).

**Perte de l'équilibre glycémique :** Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous QTERN 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 QTERN pour administrer de l'insuline.

**Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4 :** L'équilibre glycémique devrait être minutieusement évalué en cas d'emploi concomitant de QTERN et d'un puissant inducteur du CYP 3A4. L'utilisation d'inducteurs du CYP 3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

**Hausse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) :** Le taux de C-LDL doit être surveillé après la mise en route du traitement par QTERN. Des hausses du C-LDL liées à la dose ont été observées au cours du traitement par la dapagliflozine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux).

### **Appareil digestif**

**Lactose :** Les comprimés QTERN contiennent du lactose anhydre. 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.

### **Appareil génito-urinaire**

**Mycoses génitales :** Il faut aviser les patients, surtout ceux ayant des antécédents de telles infections, que la dapagliflozine augmente le risque de mycoses génitales (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

**Infections des voies urinaires (y compris un urosepsis et une pyélonéphrite) :** Le traitement par QTERN augmente le risque d'infection des voies urinaires. Dans le cadre des essais cliniques sur QTERN, un cas grave de pyélonéphrite a été rapporté. Des cas d'infections graves des voies urinaires nécessitant une hospitalisation, y compris un urosepsis et une pyélonéphrite, ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance chez des patients recevant la dapagliflozine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

### **Système hématopoïétique**

**Hausse du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite :** Utiliser QTERN avec prudence chez les patients dont l'hématocrite est élevé. Les valeurs moyennes du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite ont augmenté chez les patients recevant QTERN, de même que le nombre de cas

traités par la dapagliflozine présentant des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite anormalement élevées (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

**Fonction hépatique :** L'emploi de QTERN chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave n'est pas recommandé. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de QTERN chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Des élévations du taux de transaminases hépatiques ont été observées chez les patients recevant la dapagliflozine dans les essais cliniques; un lien causal entre cette élévation et la dapagliflozine n'a toutefois pas été établi. L'exposition à la dapagliflozine et à la saxagliptine est accrue chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Pancréatite :** Des rapports reçus après la commercialisation ont fait mention de cas de pancréatite aiguë et chronique chez des patients traités par la saxagliptine. Des cas mortels et non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante ont été signalés chez les patients prenant d'autres médicaments de cette classe. Après l'instauration du traitement par QTERN, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme de pancréatite. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë, soit une douleur abdominale grave et persistante. En cas de pancréatite soupçonnée, il faut stopper immédiatement l'administration de QTERN 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 QTERN. Les facteurs de risque de pancréatite sont : antécédents de pancréatite, calculs biliaires, alcoolisme ou hypertriglycémie.

### **Système immunitaire**

**Patients immunodéprimés :** Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. L'effet de QTERN 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, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux.

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 QTERN. Par conséquent, les profils d'efficacité et d'innocuité de QTERN chez ces patients n'ont pas été établis.

**Réactions d'hypersensibilité :** QTERN est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ou à tout inhibiteur de la DPP-4 ou du SGLT2. En cas de réaction d'hypersensibilité soupçonnée, il faut cesser l'administration de QTERN, évaluer les autres causes possibles de la réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Des rapports reçus après la commercialisation ont fait mention de cas de réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, chez des patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe. Il y a également eu des rapports de lésions cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, chez les patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe, quoique le lien de causalité avec la saxagliptine n'ait pas été établi. Ces réactions sont apparues dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement, certaines réactions étant survenues après la première dose (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance).

### **Appareil locomoteur**

**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 QTERN présente de graves douleurs articulaires, on doit envisager de cesser le traitement par QTERN et le remplacer par d'autres médicaments antidiabétiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance).

### **Fonction rénale**

La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par QTERN et régulièrement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résultats hématologiques et biochimiques anormaux). Le traitement par QTERN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une néphropathie terminale et, par conséquent, un tel traitement ne doit pas être instauré et son utilisation doit être stoppée (voir CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans les essais cliniques, des anomalies de la fonction rénale sont survenues après l'instauration du traitement par QTERN. La dapagliflozine augmente la créatinine sérique et diminue le TFGe de manière liée à la dose. Des cas d'atteinte rénale aiguë, y compris d'insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance peu après l'instauration d'un traitement par la dapagliflozine. Les patients qui présentent une hypovolémie pourraient être plus susceptibles de présenter ces changements (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'efficacité de la dapagliflozine dépend de la fonction rénale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave ou une néphropathie terminale, la dapagliflozine n'a pas amélioré l'équilibre glycémique et les effets indésirables ont été plus fréquents.

### **Appareil tégumentaire**

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

Les éruptions cutanées figurent parmi les effets indésirables de la saxagliptine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance). Il est recommandé de surveiller l'apparition de problèmes cutanés conformément aux soins courants à apporter au patient diabétique.

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

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

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** QTERN ne doit pas être utilisé durant la grossesse. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de QTERN ou de l'un de ses composants individuels chez la femme enceinte. Lorsqu'une grossesse est détectée, il faut mettre fin au traitement par QTERN.

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

**Femmes qui allaitent :** QTERN ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. On ignore si QTERN ou ses composants individuels et/ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain.

Des études effectuées chez le rat ont montré l'excrétion de la dapagliflozine et de la saxagliptine dans le lait.

Une exposition à la dapagliflozine chez de jeunes rats sevrés et à la fin de la gestation a été associée à une fréquence et/ou à une gravité accrues de la dilatation du bassin et des tubules rénaux chez les petits. Cela pourrait indiquer qu'il existe un risque pour la maturation rénale chez l'humain durant les deux premières années de la vie. De plus, les effets négatifs sur le

gain de poids corporel associés à l'exposition durant l'allaitement chez de jeunes rats sevrés laissent penser que la dapagliflozine devrait être évitée durant les deux premières années de la vie (voir TOXICOLOGIE).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** QTERN ne doit pas être utilisé chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité de QTERN ou de ses composants individuels n'ont pas été établies dans cette population de patients.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** QTERN n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus en raison de l'expérience clinique limitée avec cette population de patients. Il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser QTERN chez les patients de 65 ans et plus. L'expérience clinique de QTERN avec les patients de 65 ans et plus est limitée (voir INDICATIONS).

La fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration du traitement par QTERN et régulièrement par la suite chez les patients âgés. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut prendre des précautions selon la fonction rénale chez ces patients. Les patients âgés traités par la dapagliflozine ont présenté plus d'effets indésirables liés à une déplétion volémique et à une atteinte ou à une insuffisance rénales comparativement aux patients qui ont reçu un placebo. Les manifestations indésirables liées à une atteinte ou à une insuffisance rénale qui ont été les plus fréquemment rapportées chez les patients âgés de 65 ans ou plus, quel que soit le groupe de traitement, ont été une baisse de la clairance rénale de la créatinine, l'atteinte rénale et une hausse de la créatininémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire, Fonction rénale, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

**Glycémie et taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) :** La glycémie et les taux d'HbA<sub>1c</sub> doivent être mesurés périodiquement afin d'évaluer la réponse au traitement par QTERN.

**Insuffisance cardiaque :** 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.

**Fonction rénale :** La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par QTERN et régulièrement par la suite. QTERN est contre-indiqué chez les patients ayant un TFG<sub>e</sub> inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration d'un traitement concomitant qui pourrait altérer la fonction rénale.

**Baisse du volume intravasculaire :** QTERN ne doit pas être utilisé chez les patients qui présentent une déplétion volémique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Il convient d'évaluer l'état volémique avant d'instaurer un traitement par QTERN, en particulier chez les

patients à risque (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ainsi qu'en présence d'affections intercurrentes pouvant mener à une déplétion volémique (comme une maladie gastro-intestinale) chez les patients prenant déjà QTERN. Chez ces patients, une surveillance minutieuse de l'état volémique (p. ex. examen physique, mesures de la tension artérielle, épreuves de laboratoire, y compris l'hématocrite, le dosage des électrolytes sériques et les tests de la fonction rénale) est recommandée. Une interruption temporaire de l'administration de QTERN devrait être envisagée jusqu'à ce que la déplétion soit corrigée.

**Cholestérol LDL :** Les taux de C-LDL doivent être surveillés au début du traitement par QTERN et à intervalles réguliers par la suite en raison des hausses du C-LDL liées à la dose qui ont été observées pendant le traitement par la dapagliflozine.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu**

Les analyses des données groupées sur l'innocuité des essais de courte durée (CD) de 24 semaines portaient sur 1169 adultes dans 3 groupes de traitement : saxagliptine + dapagliflozine + metformine (492 sujets; données groupées de 3 études de phase III), saxagliptine + metformine (336 sujets; données groupées de 2 études) et dapagliflozine + metformine (341 sujets; données groupées de 2 études).

Comparativement aux effets indésirables constatés pour ses composants individuels respectifs, aucun nouvel effet indésirable pour l'association saxagliptine + dapagliflozine n'a été mis en évidence. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés à 24 semaines étaient la rhinopharyngite (3,7 %), l'infection des voies urinaires (3,5 %) et les céphalées (3,5 %). La fréquence de manifestations graves, sans égard au lien de causalité, était de 2,4 % dans le groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine. Un sujet a présenté une manifestation indésirable grave liée au traitement, soit une thrombocytopenie ayant entraîné l'arrêt du traitement à l'étude. Aucune manifestation grave n'a été rapportée chez plus d'un sujet chacun durant la période de courte durée. Deux pour cent (2 %) des sujets du groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine ont cessé le traitement en raison de manifestations indésirables durant la période de courte durée. Les manifestations indésirables ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement à l'étude étaient la diminution du taux de filtration glomérulaire (0,4 %) et la pollakiurie (0,4 %).

À la suite du traitement d'appoint pendant 52 semaines, aucun nouveau signal lié à l'innocuité n'a été observé qui n'avait pas déjà été signalé auparavant pour les médicaments administrés en monothérapie.

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

*Dapagliflozine* : Les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées durant le traitement par la dapagliflozine à 5 mg ou à 10 mg ( $\geq 5\%$ ) étaient la mycose génitale chez la femme, la rhinopharyngite et l'infection des voies urinaires. La proportion d'abandons du traitement en raison de manifestations indésirables chez les patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg a été de 2,8 % et de 3,2 %, respectivement, comparativement à 2,5 % dans le groupe sous placebo. Les manifestations indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement qui ont été signalées chez au moins trois patients traités par la dapagliflozine à 10 mg ont été l'atteinte rénale (0,8 %), la diminution de la clairance de la créatinine (0,6 %), l'augmentation de la créatininémie (0,3 %), les infections des voies urinaires (0,2 %) et la mycose vulvovaginale (0,1 %).

### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les manifestations indésirables (MI) les plus fréquentes, toutes causes confondues, notées chez  $\geq 1,0\%$  des sujets dans le groupe de traitement recevant l'association saxagliptine + dapagliflozine + metformine dans l'ensemble des données groupées des études de CD du programme clinique sur QTERN sont résumées au [tableau 1](#).

**Tableau 1** Manifestations indésirables les plus fréquentes (rapportées chez  $\geq 1,0\%$  des sujets du groupe recevant l'association saxagliptine + dapagliflozine + metformine) – sujets traités<sup>a</sup> (ensemble des données groupées des études de CD - 24 semaines)

Organe ou système/ Terme privilégié	Nombre (%) de sujets		
	Saxa + Dapa + Met n = 492	Saxa + Met n = 336	Dapa + Met n = 341
<b>Nombre total de sujets ayant subi une manifestation</b>	<b>250 (50,8)</b>	<b>187 (55,7)</b>	<b>157 (46,0)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
Douleur abdominale	6 (1,2)	2 (0,6)	1 (0,3)
Constipation	5 (1,0)	3 (0,9)	3 (0,9)
Diarrhée	11 (2,2)	11 (3,3)	6 (1,8)
Nausées	8 (1,6)	9 (2,7)	5 (1,5)
<b>Infections et infestations</b>			
Bronchite	5 (1,0)	5 (1,5)	1 (0,3)

Gastroentérite	6 (1,2)	3 (0,9)	3 (0,9)
Grippe	14 (2,8)	15 (4,5)	11 (3,2)
Rhinopharyngite	18 (3,7)	12 (3,6)	10 (2,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (1,6)	7 (2,1)	9 (2,6)
Infection des voies urinaires	17 (3,5)	18 (5,4)	13 (3,8)
Mycose vulvovaginale	7 (1,4)	1 (0,3)	8 (2,3)
<b>Examens</b>			
Diminution du taux de filtration glomérulaire	5 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>			
Dyslipidémie	11 (2,2)	8 (2,4)	7 (2,1)
Hypercholestérolémie	6 (1,2)	1 (0,3)	2 (0,6)
Hypertriglycéridémie	11 (2,2)	13 (3,9)	9 (2,6)
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>			
Arthralgie	12 (2,4)	4 (1,2)	3 (0,9)
Dorsalgie	13 (2,6)	8 (2,4)	6 (1,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Céphalées	17 (3,5)	14 (4,2)	10 (2,9)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			
Pollakiurie	7 (1,4)	1 (0,3)	4 (1,2)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Toux	7 (1,4)	6 (1,8)	3 (0,9)

<sup>a</sup>Les sujets traités sont ceux qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude à double insu au cours du traitement à double insu de CD.

Toutes les manifestations répertoriées sont survenues au cours du traitement et ont été définies comme des manifestations indésirables non graves et des manifestations indésirables graves qui sont apparues durant une période allant du jour 1 du traitement à double insu de CD jusqu'à 4 jours (pour les manifestations indésirables) et 30 jours (pour les manifestations indésirables graves) après la date de la dernière dose dans la période de traitement à double insu de CD.

Dans les prolongations de longue durée de 52 semaines des études individuelles, les manifestations indésirables les plus fréquemment rapportées sous saxagliptine + dapagliflozine + metformine étaient semblables à celles observées au cours de la phase de courte durée.

**Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (autres que les manifestations énumérées dans le tableau 1 ci-dessus) et rapportés chez < 1 % des sujets traités par la saxagliptine + dapagliflozine + metformine au cours de la période de courte durée de 24 semaines**

**Troubles gastro-intestinaux** : sécheresse buccale, vomissements

**Infections et infestations** : sinusite, infection vaginale

**Examens** : perte de poids

**Troubles du système nerveux** : étourdissements

**Troubles rénaux et urinaires** : dysurie, polyurie

**Troubles des organes reproducteurs et des seins** : prurit vulvovaginal

**Troubles cutanés et sous-cutanés** : éruption cutanée

Remarque : Pour obtenir une liste complète des effets indésirables fréquents et moins fréquents dans les programmes d'essais cliniques sur la saxagliptine et sur la dapagliflozine, veuillez consulter les monographies respectives de ces produits.

**Description de certains effets indésirables**

**Innocuité cardiovasculaire**

Dans les analyses des données groupées de courte durée, des événements cardiovasculaires (CV) qui ont été jugés comme tels et confirmés ont été rapportés chez 0,8 % des sujets du groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine, 0,6 % des sujets du groupe saxagliptine + metformine et 0,6 % des sujets du groupe dapagliflozine + metformine. Aucun événement CV confirmé n'a été considéré comme lié au traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

*Saxagliptine* : L'étude SAVOR (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) portait sur l'issue cardiovasculaire du traitement chez 16 492 patients atteints de diabète de type 2 (taux médian d'HbA<sub>1c</sub> = 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 randomisés à la prise de 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.

*Dapagliflozine* : Une méta-analyse d'événements cardiovasculaires observés dans des études contrôlées par placebo a été menée. Le nombre de sujets par traitement a été de 4016 pour la dapagliflozine à 5/10 mg et de 2776 pour le placebo. Les événements cardiovasculaires ont été jugés par un comité d'arbitrage indépendant. Le principal paramètre d'évaluation était le temps écoulé avant la survenue d'un premier événement parmi les suivants : décès d'origine cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde et hospitalisation en raison d'une angine instable. Les épisodes primaires sont survenus à une fréquence de 1,86 % par 100 années-patients chez les sujets traités par la dapagliflozine à 5/10 mg/jour et de 2,41 % par 100 années-patients chez les sujets sous placebo. Le risque relatif comparant la dapagliflozine au placebo était de 0,77 (intervalle de confiance à 95 %; 0,55, 1,07). Par conséquent, il n'y avait aucune indication d'une hausse des valeurs liées au paramètre principal attribuable à la dapagliflozine à 5 mg/10 mg par rapport au placebo.

### **Acidocétose diabétique**

Des cas d'acidocétose diabétique, une affection grave menaçant le pronostic vital et nécessitant une hospitalisation en urgence, ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine et par d'autres inhibiteurs du SGLT2. Certains cas d'acidocétose diabétique ont été mortels. QTERN n'est pas indiqué et ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Dans certains cas, le tableau clinique de la maladie était atypique, la glycémie n'affichant qu'une hausse modérée ( $< 13,9$  mmol/L (250 mg/dL); voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Mises en garde et précautions importantes, Fonction endocrinienne et métabolisme).

## **Infections génitales**

Les effets indésirables du médicament se rapportant à une infection génitale, y compris mycose vulvovaginale, candidose vulvovaginale, balanite et infections génitales apparentées relevées à l'issue de l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité reflètent les manifestations indésirables observées sous dapagliflozine. La proportion de sujets ayant déclaré une manifestation d'infection génitale dans l'analyse des données groupées sur l'innocuité était plus élevée dans les deux groupes de traitement recevant de la dapagliflozine : 4,1 % dans le groupe dapagliflozine + metformine et 1,6 % dans le groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine comparativement à 0,6 % dans le groupe saxagliptine + metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire).

*Dapagliflozine* : Des cas de mycose génitale ont été rapportés chez 5,7 %, 4,8 % et 0,9 % des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de courte durée contrôlées par placebo. Des infections ont été signalées plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes et chez les patients ayant des antécédents de mycoses génitales récurrentes. Les infections génitales les plus fréquemment signalées étaient les mycoses vulvovaginales chez les femmes et la balanite chez les hommes.

## **Hypoglycémie**

Dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, des épisodes d'hypoglycémie ont été rapportés chez 1,2 % des patients du groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine, 0,3 % des patients du groupe saxagliptine + metformine et 1,8 % des patients du groupe dapagliflozine + metformine. Aucun des épisodes d'hypoglycémie rapportés n'était un épisode majeur et aucun sujet n'a cessé le traitement à l'étude en raison d'hypoglycémie.

## **Cancers**

*Dapagliflozine* : Dans 22 études cliniques, un diagnostic récent d'un cancer de la vessie a été signalé chez 10 (0,17 %) des 6 045 patients sous dapagliflozine et un (0,03 %) des 3 512 patients sous placebo/traitement de comparaison. Après l'exclusion des patients qui avaient été exposés au médicament à l'étude depuis moins d'un an au moment du diagnostic de cancer de la vessie, il restait quatre cas chez les patients sous dapagliflozine et aucun dans le groupe sous placebo/traitement comparateur. Les facteurs de risque de cancer de la vessie (p. ex. tabagisme, âge) et l'hématurie (un indicateur possible de tumeurs préexistantes) étaient également répartis entre les groupes au départ. Il y a eu trop peu de cas pour que l'on puisse établir si leur apparition était liée à la dapagliflozine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pouvoir cancérigène et Pouvoir mutagène).

## **Diminution de la fonction rénale**

Dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, des manifestations d'atteinte/insuffisance rénales ont été rapportées chez 7 sujets (1,4 %) dans le groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine, 6 sujets (1,8 %) dans le groupe saxagliptine + metformine, et 2 sujets (0,6 %) dans le groupe dapagliflozine + metformine.

Parmi ces sujets, des manifestations indésirables classées sous le terme privilégié « diminution du taux de filtration glomérulaire » ont été rapportées chez 5 sujets (1,0 %) du groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine, 1 sujet (0,3 %) du groupe saxagliptine + metformine et 2 sujets (0,6 %) du groupe dapagliflozine + metformine.

La variation du taux de filtration glomérulaire estimatif (TFGe) moyen entre le début et la semaine 24 était de  $-1,17 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  dans le groupe sous saxagliptine + dapagliflozine + metformine, de  $-0,46 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  dans le groupe sous saxagliptine + metformine et de  $0,81 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  dans le groupe sous dapagliflozine + metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

*Dapagliflozine* : L'innocuité a également été évaluée dans une étude menée expressément auprès de patients diabétiques présentant une insuffisance rénale modérée (TFGe de 30 à  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). À la semaine 52, la dapagliflozine était associée à des variations du TFGe moyen par rapport au départ (TFGe : dapagliflozine à 5 mg :  $-2,08 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , dapagliflozine à 10 mg :  $-4,46 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et placebo :  $-2,58 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). À la semaine 104, ces variations persistaient (TFGe : dapagliflozine à 5 mg :  $-1,71 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , dapagliflozine à 10 mg :  $-3,50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et placebo :  $-2,38 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Avec la dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, ces réductions du TFGe étaient évidentes la première semaine, alors que chez les patients recevant le placebo, le TFGe amorçait un lent déclin continu jusqu'à la semaine 104. Dans cette étude, de la semaine 52 à la semaine 104, des augmentations plus marquées des taux moyens d'hormone parathyroïde et de phosphore sérique ont été observées sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg que sous placebo, où les valeurs de départ de ces analytes étaient plus élevées.

Globalement, 13 patients ont subi des fractures osseuses signalées comme manifestation indésirable dans cette étude jusqu'à la semaine 104; huit fractures sont survenues dans le groupe sous dapagliflozine à 10 mg, cinq, dans le groupe sous dapagliflozine à 5 mg et aucune dans le groupe sous placebo. Huit (8) de ces 13 fractures sont survenues chez des patients dont le TFGe était de 30 à  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et 11 des 13 fractures ont été rapportées au cours des 52 premières semaines.

## **Infections des voies urinaires**

Dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, les infections des voies urinaires ont été fréquemment rapportées dans les trois groupes de traitement : 3,5 % dans le groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine, 5,7 % dans le groupe saxagliptine + metformine et 3,8 % dans le groupe dapagliflozine + metformine. Dans les trois groupes de

traitement, la fréquence des infections des voies urinaires était plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Un patient du groupe saxagliptine + dapagliflozine + metformine a présenté une manifestation indésirable grave liée au traitement, une pyélonéphrite qui a entraîné l'arrêt du traitement au cours de la prolongation de longue durée (voir MISES EN GARDE EN PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire).

*Dapagliflozine* : Des cas d'infection des voies urinaires ont été rapportés chez 5,7 %, 4,3 % et 3,7 % des patients qui ont reçu la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo, respectivement, dans l'ensemble des 12 études de CD contrôlées par placebo. Les infections ont été rapportées plus souvent chez les femmes (9,6 % et 7,7 % sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement, vs 6,6 % /sous placebo) que chez les hommes (1,6 % /et 0,8 % sous dapagliflozine à 5 mg et à 10 mg, respectivement vs 1,0 % sous placebo).

Dans 9 des 13 études de l'ensemble des études contrôlées par placebo sur la dapagliflozine à 10 mg pour lesquelles des données sur le traitement de LD étaient disponibles, parmi les 174 patients traités par la dapagliflozine à 10 mg qui ont eu une infection, 135 (77,6 %) n'en ont présenté qu'une seule et 11 (6,3 %) en ont présenté trois ou plus. Des 121 patients sous placebo ayant contracté une infection, 94 (77,7 %) en ont eu seulement une et 12 (9,9 %), trois ou plus.

Dans l'ensemble des 13 études de CD contrôlées par placebo, les patients qui avaient des antécédents d'infection récurrente des voies urinaires étaient plus susceptibles de contracter une infection des voies urinaires au cours de l'étude que ceux qui n'avaient pas ce type d'antécédents.

### **Déplétion volémique**

Les manifestations indésirables d'hypotension, de déshydratation et d'hypovolémie relevées à l'issue de l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité reflètent les manifestations indésirables observées sous dapagliflozine. La fréquence des manifestations indésirables d'hypotension, de déshydratation et d'hypovolémie a été peu élevée dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, des manifestations ayant été signalées chez 2 sujets (0,6 %) dans le groupe recevant de la dapagliflozine et de la metformine (une manifestation d'hypotension et une de syncope). Aucune manifestation n'a été signalée à titre de manifestation indésirable grave ou n'a entraîné l'arrêt du traitement à l'étude (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).

*Dapagliflozine* : Des effets liés à une déplétion volémique (entre autres, la déshydratation, l'hypovolémie, l'hypotension orthostatique et l'hypotension) ont été signalés chez 0,6 %, 0,8 % et 0,4 % des patients ayant reçu, respectivement, la dapagliflozine à 5 mg, la dapagliflozine à 10 mg et un placebo lors des 12 essais de CD contrôlés par placebo. Dans des analyses de sous-groupes de patients qui recevaient des diurétiques de l'anse ou qui avaient  $\geq 65$  ans dans l'ensemble des 13 études contrôlées par placebo, les manifestations liées à une déplétion volémique ont touché une plus grande proportion de patients traités par la dapagliflozine à 10 mg que de patients qui recevaient un placebo (manifestations chez les

patients recevant des diurétiques de l'anse : 2,5 % vs 1,5 %; manifestations chez les patients de  $\geq 65$  ans : 1,7 % vs 0,8 %, respectivement).

Les mesures de la tension artérielle en fonction de la position ont révélé une hypotension orthostatique chez 13,1 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg, comparativement à 11,3 % chez les patients sous placebo pendant la période de traitement de 24 semaines.

### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

Créatine kinase (CK) : Dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, une proportion plus élevée de sujets sous saxagliptine + dapagliflozine + metformine ont affiché des valeurs de CK supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (1,2 %) et supérieures à 10 fois la LSN (0,8 %), comparativement à 0 sujet dans les groupes sous saxagliptine + metformine et dapagliflozine + metformine.

Potassium sérique : Dans l'analyse des données groupées des études de CD sur l'innocuité, une proportion plus élevée de sujets dans le groupe sous saxagliptine + dapagliflozine + metformine (2,3 %) a affiché un taux élevé ( $\geq 6,0$  mEq/L) de potassium sérique, comparativement aux groupes sous saxagliptine + metformine (0,9 %) et sous dapagliflozine + metformine (1,2 %).

#### *Saxagliptine*

Numération absolue des lymphocytes : Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. À l'issue de l'analyse des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés, le nombre absolu de lymphocytes, qui s'élevait à environ 2200 cellules/ $\mu$ L au départ, s'est abaissé d'environ 100 cellules/ $\mu$ L en moyenne chez les patients recevant la saxagliptine plutôt que le placebo. La proportion de patients chez qui on a signalé une numération lymphocytaire  $\leq 750$  cellules/ $\mu$ L était de 1,5 % dans le groupe sous saxagliptine à 5 mg et de 0,4 % dans le groupe placebo. Les baisses de la numération lymphocytaire n'étaient pas liées à des effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. On ne connaît pas l'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez des patients présentant des anomalies touchant les lymphocytes (p. ex. patients séropositifs).

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

Nombre de globules blancs et de globules rouges dans l'urine : Dans l'essai portant sur l'ajout à l'insuline, il y avait un pourcentage plus élevé de patients traités par la saxagliptine que de patients sous placebo qui ont présenté un nombre important de globules rouges (15,1 % vs 3,2 %, respectivement) et de globules blancs (30,4 % vs 18,9 %) dans l'urine. Aucune anomalie des résultats des analyses d'urine n'a été observée de façon constante 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.

### *Dapagliflozine*

Augmentations de la créatininémie et de l'azote uréique sanguin et diminution du TFGe : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, chez les patients traités par la dapagliflozine, le TFGe moyen a diminué la première semaine, puis a augmenté pour ensuite revenir graduellement vers les valeurs de TFGe initiales à la semaine 24.

Les variations de la créatininémie par rapport au départ étaient compatibles avec les variations du TFGe observées. La créatininémie moyenne a augmenté à la première semaine pour ensuite diminuer et revenir vers sa valeur initiale à la semaine 24. De faibles hausses de l'azote uréique sanguin ont été observées. Les concentrations moyennes d'azote uréique sanguin ont augmenté la première semaine et sont demeurées stables jusqu'aux semaines 24 et 102.

**Tableau 2** Variation moyenne de la créatininémie et du TFGe aux semaines 1 et 24 par rapport aux valeurs initiales

Semaine de l'étude/ groupe de traitement	Semaine 1*		Semaine 24*	
	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo	Dapagliflozine à 10 mg	Placebo
<b>Créatininémie, µmol/L (mg/dL)</b>				
Variation moyenne par rapport au départ	-3,62 (-0,041) n = 1112	-0,71 (-0,008) n = 1057	1,68 (0,019) n = 1954	0,71 (0,008) n = 1844
<b>TFGe, mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>				
Variation moyenne par rapport au départ	-4,174 n = 1102	0,490 n = 1048	-1,446 n = 1954	-0,665 n = 1844

\*Groupe de 13 études contrôlées par placebo

Augmentations du taux d'hémoglobine/de l'hématocrite : Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations par rapport aux valeurs initiales des taux moyens d'hémoglobine et des valeurs moyennes d'hématocrite ont été observées chez les patients traités par la dapagliflozine dès la première semaine et jusqu'à la semaine 16, où la variation moyenne maximale par rapport au départ a été observée. Les variations moyennes du taux

d'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales sont présentées ci-dessous.

**Tableau 3 Variation moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales**

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

\*Groupe de 13 études contrôlées par placebo.

\*\*Groupe de 9 études contrôlées par placebo.

À la semaine 24, des valeurs d'hématocrite inférieures à 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement à 0,4 % des patients sous placebo. Les résultats ont été semblables durant la phase de CD et de LD (la majorité des patients ont été exposés au traitement pendant plus d'une année).

Augmentations du taux de phosphore inorganique sérique : Dans le groupe de 13 études contrôlées par placebo, des hausses par rapport au départ des taux moyens de phosphore sérique ont été rapportées à la semaine 24 chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo. Des résultats similaires ont été observés à la semaine 102 (voir le [tableau 4](#)). Une proportion plus élevée de patients présentant une hyperphosphatémie marquée a été rapportée dans le groupe recevant la dapagliflozine à 10 mg comparativement au placebo à la semaine 24 et durant les phases de CD et de LD. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

**Tableau 4 Variation moyenne du phosphore inorganique sérique aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales et proportion de patients présentant une hyperphosphatémie**

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

\*Groupe de 13 études contrôlées par placebo.

\*\*Groupe de 9 études contrôlées par placebo.

<sup>†</sup>Définie comme un taux  $\geq 1,81$  mmol/L ( $\geq 5,6$  mg/dL) si le sujet est âgé de 17 à 65 ans ou  $\geq 1,65$  mmol/L ( $\geq 5,1$  mg/dL) si le sujet est âgé de 66 ans ou plus

**Lipides :** Dans l'ensemble de 13 études contrôlées par placebo, des augmentations des taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol HDL ont été notées de même que des réductions des taux de triglycérides à la semaine 24 et à la semaine 102 par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par la dapagliflozine à 10 mg comparativement aux patients sous placebo (voir le [tableau 5](#)).

**Tableau 5 Variation moyenne des paramètres lipidiques aux semaines 24 et 102 par rapport aux valeurs initiales**

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

\*Groupe de 13 études contrôlées par placebo.

\*\*Groupe de 9 études contrôlées par placebo.

Le rapport entre le taux de cholestérol LDL et le taux de cholestérol HDL avait diminué dans les deux groupes de traitement à la semaine 24 et à la semaine 102.

### **Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance**

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

#### *Saxagliptine*

**Troubles hématologiques et du système lymphatique :** purpura thrombopénique idiopathique

**Troubles gastro-intestinaux :** pancréatite chronique et aiguë (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique)

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

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

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

#### *Dapagliflozine*

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

**Troubles métaboliques :** acidocétose diabétique.

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

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

L'absence d'interactions pharmacocinétiques entre la saxagliptine et la dapagliflozine a été démontrée dans une étude d'interaction médicament-médicament entre la saxagliptine à 5 mg et la dapagliflozine à 10 mg.

Voir les sous-sections sur la saxagliptine et la dapagliflozine pour les interactions médicamenteuses.

*Saxagliptine* : La biotransformation de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 3A5). Durant les essais *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite actif sur le plan pharmacologique n'ont ni inhibé ni induit le CYP 3A4. De plus, toujours durant les essais *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite n'ont 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.

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

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

### **Interactions médicament-médicament**

La saxagliptine et la dapagliflozine sont des composants de QTERN. L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) et de dapagliflozine (10 mg) n'a pas altéré leurs caractéristiques pharmacocinétiques respectives ([tableau 6](#)).

**Tableau 6 Effet de l'administration concomitante de saxagliptine (5 mg) et de dapagliflozine (10 mg) sur l'exposition systémique respective aux deux composés**

Effet sur l'exposition à la saxagliptine et à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)		Effet sur l'exposition à la saxagliptine et à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques corrigées (IC à 90 %)	
C <sub>max</sub>	ASC(INF)	C <sub>max</sub>	ASC(INF)
0,943 (0,867; 1,026)	0,984 (0,961; 1,008)	0,927 (0,883; 0,972)	0,991 (0,961; 1,022)

### *Saxagliptine*

#### **Effet d'autres médicaments sur la saxagliptine**

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 rifampine (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<sub>max</sub>) 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. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 2C9. Le glyburide **n'est pas indiqué** en association avec QTERN.

Pioglitazone : L'administration concomitante de plusieurs doses univoitidiennes 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. La saxagliptine ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 2C8. La pioglitazone **n'est pas indiquée** en association avec QTERN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène).

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- $\infty$ ) 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 pseudo-grippaux 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 pseudo-grippaux après l'administration concomitante de kétoconazole et d'une dose unique de saxagliptine 4 fois plus élevée que la dose recommandée (20 mg).

Rifampine (Rifampicine) : L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) et de la rifampine, 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 rifampine. Cependant, une demi-vie plus courte de l'inhibition de la DPP-4 a été observée pendant la période d'administration concomitante de la rifampine (25,9 heures pour la saxagliptine en monothérapie contre 14,5 heures pour la saxagliptine administrée avec la rifampine).

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.

L'équilibre glycémique devrait être minutieusement évalué en cas d'emploi concomitant de QTERN et d'un puissant inducteur du CYP 3A4. L'utilisation d'inducteurs du CYP 3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine peut réduire l'effet hypoglycémiant de QTERN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne et métabolisme).

Oméprazole : L'administration concomitante de plusieurs doses univoitidiennes 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**

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. QTERN **n'est pas indiqué** en association avec le glyburide.

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. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur notable sur la biotransformation dépendante du CYP 2C8. QTERN **n'est pas indiqué** en association avec la pioglitazone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène).

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

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de multiples doses unquotidiennes de saxagliptine (5 mg) et d'un contraceptif oral combiné monophasique contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol et 0,250 mg de norgestimate pendant 21 jours n'a pas altéré les propriétés pharmacocinétiques à l'état l'équilibre du principal composant œstrogénique actif,

l'éthinylestradiol, ni du principal composant progestatif actif, la norelgestromine. L'ASC plasmatique du norgestrel, métabolite actif de la norelgestromine, s'est accrue de 13 % et la C<sub>max</sub> plasmatique du norgestrel a augmenté de 17 %. Ce changement de faible ampleur dans l'ASC et la C<sub>max</sub> 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.

### *Dapagliflozine*

#### **Effet d'autres médicaments sur la dapagliflozine**

Dans les études menées chez des sujets sains, la pharmacocinétique de la dapagliflozine n'a pas été altérée par les médicaments administrés en concomitance (voir le [tableau 7](#)).

**Tableau 7 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine**

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C <sub>max</sub>	ASC <sup>†</sup>	
<b>Antidiabétiques oraux</b>				
Metformine (1000 mg)	20 mg	0,932 (0,848; 1,024)	0,995 (0,945; 1,053)	Aucun ajustement posologique requis
Pioglitazone (45 mg)	50 mg	1,09 (1,00; 1,18)	1,03 (0,98; 1,08)	<b>Non indiquée</b> <sup>††</sup>
Sitagliptine (100 mg)	20 mg	0,958 (0,875; 1,049)	1,081 (1,031; 1,133)	<b>Ne pas utiliser</b>
Glimépiride (4 mg)	20 mg	1,006 (0,921; 1,097)	0,989 (0,958; 1,020)	<b>Non indiqué</b>
<b>Autres médicaments</b>				
Hydrochlorothiazide (25 mg)	50 mg	SV	1,07 (1,04; 1,11)	Aucun ajustement posologique requis
Bumétanide (1 mg)	10 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	1,080 (0,953; 1,222)	1,047 (0,991; 1,106)	Aucun ajustement posologique requis

**Tableau 7 Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'exposition générale à la dapagliflozine**

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition à la dapagliflozine Rapport des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C <sub>max</sub>	ASC <sup>†</sup>	
Valsartan (320 mg)	20 mg	0,881 (0,796; 0,975)	1,024 (1,000; 1,049)	Aucun ajustement posologique requis
Simvastatine (40 mg)	20 mg	0,978 (0,887; 1,078)	0,986 (0,957; 1,017)	Aucun ajustement posologique requis
Acide méfénamique (250 mg toutes les 6 heures)	10 mg	1,13 (1,03; 1,24)	1,51 (1,44; 1,58)	Aucun ajustement posologique requis
<b>Agent anti-infectieux</b>				
Rifampine (600 mg une fois par jour pendant 6 jours)**	10 mg	0,931 (0,779; 1,112)	0,780 (0,731; 0,832)	Aucun ajustement posologique requis

\* Dose unique, sauf indication contraire.

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

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

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

†† Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène.

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

Dans les études menées chez des sujets sains, comme il est décrit ci-dessous, la dapagliflozine n'a pas altéré la pharmacocinétique des médicaments administrés en concomitance (voir le [tableau 8](#)).

**Tableau 8 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance**

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

**Tableau 8 Effets de la dapagliflozine sur l'exposition générale à des médicaments administrés en concomitance**

Médicament concomitant (schéma posologique)*	Dapagliflozine (schéma posologique)*	Effet sur l'exposition au médicament concomitant Rapport des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %)		Commentaire clinique
		C <sub>max</sub>	ASC <sup>†</sup>	
	Dose d'attaque de 20 mg, puis 10 mg une fois par jour pendant 7 jours	1,030 (0,994; 1,124)	1,068 (1,002; 1,138)	Aucun ajustement posologique requis
	R-warfarine	1,057 (0,977; 1,145)	1,079 (1,030; 1,130)	

\* Dose unique, sauf indication contraire.

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

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

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

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

†† Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pouvoir cancérogène et Pouvoir mutagène.

### **Interactions pharmacodynamiques**

**Diurétiques :** QTERN doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de manifestations indésirables dues à la déplétion volémique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables).

### **Interactions médicament-aliment**

*Saxagliptine :* 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.

*Dapagliflozine :* Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées (voir MODE D'ACTION et PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### **Interactions médicament- plante médicinale**

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales. Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un inducteur du CYP3A4 et son administration concomitante avec QTERN pourrait causer une perte d'efficacité ou une réduction de la réponse clinique.

### **Interactions du médicament sur les examens de laboratoire**

En raison du mode d'action de la dapagliflozine, les patients qui prennent cet agent, un composant de QTERN, auront un résultat positif à la détection du glucose dans l'urine.

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

### **Effet du médicament sur le style de vie**

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

Les effets de la saxagliptine et de la dapagliflozine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Si le patient conduit ou fait fonctionner des machines, on doit tenir compte du fait que des étourdissements ont été déclarés dans les études sur l'utilisation de l'association de saxagliptine et de dapagliflozine. QTERN n'est pas indiqué en association avec de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline, par exemple une sulfonurée, qui pourrait augmenter le risque d'hypoglycémie.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Agents antihyperglycémiantes :** L'innocuité et l'efficacité de ce médicament en association avec un analogue du peptide 1 semblable au glucagon (GLP-1), de l'insuline et ses analogues ou une sulfonurée n'ont pas été établies (voir INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction endocrinienne et métabolisme).

**Diurétiques :** QTERN doit être utilisé avec prudence chez les patients prenant des diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse, en raison du risque accru de manifestations indésirables dues à la déplétion volémique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; EFFETS INDÉSIRABLES, Description de certains effets indésirables).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

Chez les patients dont l'équilibre glycémique n'est pas atteint avec la metformine et la saxagliptine seules, la dose de départ recommandée de QTERN est un comprimé de 5 mg de saxagliptine/5 mg de dapagliflozine à prendre une fois par jour à n'importe quel moment de la

journée, avec ou sans aliments. Chez les patients qui tolèrent QTERN à 5 mg/5 mg une fois par jour, la dose peut être augmentée à 5 mg/10 mg par jour (voir ESSAIS CLINIQUES).

Les patients qui passent de comprimés séparés de saxagliptine et de dapagliflozine à QTERN devraient recevoir la même dose quotidienne de saxagliptine et de dapagliflozine.

Les comprimés doivent être avalés entiers.

Chez les patients affichant des signes de déplétion volémique, ce trouble doit être corrigé avant l'instauration du traitement par QTERN (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Insuffisance rénale :** La fonction rénale devrait être évaluée avant l'instauration du traitement par QTERN et régulièrement par la suite. L'efficacité dépend de la fonction rénale. QTERN peut être administré aux patients ayant une insuffisance rénale légère (TFGe  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Il faut arrêter l'administration de QTERN si le TFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

QTERN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou une néphropathie terminale (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez ces patients, la dapagliflozine n'a pas amélioré l'équilibre glycémique et les effets indésirables ont été plus fréquents.

**Insuffisance hépatique :** QTERN peut être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'utilisation en présence d'insuffisance hépatique modérée à grave n'est pas recommandée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE, Pharmacocinétique).

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de QTERN ou de ses composants individuels n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Par conséquent, QTERN ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour QTERN selon l'âge. QTERN n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus, en raison de l'expérience clinique très limitée avec cette population. Il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser QTERN chez les patients de 65 ans et plus. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut prendre des précautions selon la fonction rénale chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE).

### **Dose oubliée**

Si le patient oublie de prendre une dose de QTERN, il doit la prendre dès qu'il constate son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose de QTERN au cours d'une même journée.

## SURDOSAGE

Il n'y a pas d'information disponible sur le surdosage avec QTERN (saxagliptine/dapagliflozine).

*Saxagliptine* : 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).

*Dapagliflozine* : Il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple, éliminer les matières non absorbées du tube digestif, assurer une surveillance clinique et instituer un traitement de soutien en fonction de l'état clinique du patient. L'élimination de la dapagliflozine par hémodialyse n'a pas fait l'objet d'études.

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

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

QTERN (saxagliptine/dapagliflozine) associe la saxagliptine et la dapagliflozine, dotées de modes d'action distincts et complémentaires, pour améliorer l'équilibre glycémique. Par l'inhibition sélective de la DPP-4, la saxagliptine augmente la sécrétion d'insuline glucodépendante (effet des incrétines). La dapagliflozine, un inhibiteur sélectif du SGLT2, inhibe la réabsorption rénale de glucose indépendamment de l'insuline. Les actions de ces deux médicaments sont régulées par la glycémie.

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

Les incrétines sont des hormones libérées par 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 insulintropic 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.

La concentration de GLP-1 est réduite chez les patients atteints de diabète de type 2, mais la saxagliptine entraîne l'augmentation de la concentration 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<sub>1c</sub>) et des glycémies à jeun et postprandiale.

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

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

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

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

### **Pharmacodynamie**

*Saxagliptine* : Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de saxagliptine entraîne une inhibition liée à la dose de l'activité enzymatique de la DPP-4 durant une période de 24 heures. Après 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.

*Dapagliflozine* : Une augmentation de la quantité de glucose excrétée dans l'urine a été observée chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2 après l'administration de la dapagliflozine. Environ 70 g de glucose par jour ont été excrétés dans l'urine (ce qui correspond à 280 kcal/jour) pendant 12 semaines à une dose de dapagliflozine de 10 mg/jour chez des patients atteints de diabète de type 2. Ce taux d'élimination du glucose s'approchait du taux maximal d'excrétion du glucose observé à une dose de 20 mg/jour de dapagliflozine. Des signes indiquant une excrétion soutenue du glucose ont été observés chez des patients atteints de diabète de type 2 qui ont reçu de la dapagliflozine à 10 mg/jour pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Cette excrétion de glucose dans l'urine sous dapagliflozine a également entraîné une diurèse osmotique et une augmentation du volume urinaire. Chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par la dapagliflozine à 10 mg, ces augmentations du volume urinaire se sont maintenues jusqu'à 12 semaines et s'élevaient à environ 375 mL/jour. L'augmentation du volume urinaire était associée à une faible hausse transitoire de l'excrétion urinaire de sodium qui n'était pas liée à des changements des concentrations sériques de sodium.

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

### **Électrophysiologie cardiaque**

*Saxagliptine* : 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.

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

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption :**

Dans une étude de biodisponibilité comparative croisée avec répartition aléatoire menée chez des sujets adultes, QTERN (saxagliptine/dapagliflozine) en comprimés d'association fixe de 2,5 mg/5 mg et de 5 mg/10 mg a été administré en doses uniques à des volontaires sains à jeun. La biodisponibilité obtenue avec les comprimés d'association a été comparée à celle obtenue avec les comprimés individuels de saxagliptine (2,5 ou 5 mg) et de dapagliflozine (5 ou 10 mg) administrés ensemble. La biodisponibilité des composants de saxagliptine et de dapagliflozine des comprimés de QTERN était comparable à celle de leurs composants individuels administrés ensemble.

**Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques (moyennes géométriques) de la saxagliptine et de la metformine après une dose unique par voie orale de QTERN ou après administration concomitante de doses correspondantes de saxagliptine et de dapagliflozine en comprimés distincts à des sujets en bonne santé à jeun ou non**

<b>Traitement</b>	<b>N</b>	<b>ASC<sub>(0-t)</sub> (ng*h/mL)</b>	<b>ASC<sub>(INF)</sub> (ng*h/mL)</b>	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>
<b>Saxagliptine</b>				
A	36	47,8	49,1	12,8
B	36	49,7	51,1	13,4
C	36	58,4	59,7	12,6
D	35	95,6	97,2	26,1
E	35	96,4	97,5	27,6
F	36	111	113	25,6
<b>Dapagliflozine</b>				
A	36	313	321	78,5
B	36	314	323	85,6
C	36	293	303	45,1
D	35	580	598	150
E	35	601	620	141
F	36	557	582	91,3

Traitement A : comprimés de 2,5 mg de saxagliptine + 5 mg de dapagliflozine à jeun

Traitement B : comprimé d'une ADF de 2,5 mg de saxagliptine + 5 mg de dapagliflozine à jeun

Traitement C : comprimé d'une ADF de 2,5 mg de saxagliptine + 5 mg de dapagliflozine non à jeun  
Traitement D : comprimés de 5 mg de saxagliptine + 10 mg de dapagliflozine à jeun  
Traitement E : comprimé d'une ADF de 5 mg de saxagliptine + 10 mg de dapagliflozine à jeun  
Traitement F : comprimé d'une ADF de 5 mg de saxagliptine + 10 mg de dapagliflozine non à jeun

Les effets de la nourriture sur les caractéristiques pharmacocinétiques de la saxagliptine et de la dapagliflozine contenues dans QTERN étaient semblables à ceux observés pour les composants individuels. L'administration de QTERN avec un repas riche en matières grasses a fait diminuer la  $C_{max}$  de la dapagliflozine dans une proportion allant jusqu'à 35 % et a allongé le  $T_{max}$  d'environ 1,5 heure, mais n'a pas altéré l'ASC comparativement à l'administration à jeun. Ces variations ne sont pas considérées comme importantes sur le plan clinique. Aucun effet des aliments n'a été observé avec la saxagliptine. QTERN peut être administré avec ou sans aliments.

*Saxagliptine* : La pharmacocinétique de la saxagliptine a été caractérisée de manière exhaustive chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 2.

La saxagliptine est rapidement absorbée après son administration par voie orale, avec une biodisponibilité orale d'au moins 75 %. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) ont été habituellement atteintes 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 du principal métabolite de la saxagliptine s'établissait à 214 ng•h/mL, respectivement. La valeur de  $C_{max}$  plasmatique correspondante était de 47 ng/mL.

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 a été de 26,9 heures. L'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique dure au moins 24 heures après la prise orale de saxagliptine. Le médicament ne s'accumule pas de manière significative, même après son administration unique quotidienne 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.

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine a été absorbée rapidement et efficacement après l'administration par voie orale. Les moyennes géométriques de la  $C_{max}$  et de l'ASC $_{\tau}$  à l'état d'équilibre de la dapagliflozine après l'administration unique quotidienne de doses de 10 mg de dapagliflozine étaient de 158 ng/mL et de 628 ng.h/mL, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales de dapagliflozine ( $C_{max}$ ) étaient habituellement atteintes dans les 2 heures suivant l'administration à des sujets à jeun. La  $C_{max}$  et l'ASC ont augmenté en proportion de la dose. La biodisponibilité orale absolue de la dapagliflozine après l'administration d'une dose de 10 mg est de 78 %.

**Distribution :**

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

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

**Métabolisme :**

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

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

**Excrétion :**

*Saxagliptine* : La saxagliptine est éliminée tant par voie rénale que par voie hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg de saxagliptine marquée au  $^{14}\text{C}$ , 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 (~230 mL/min) étant plus rapide que le taux de filtration glomérulaire estimé moyen (~120 mL/min), on peut penser qu'une fraction du médicament est excrétée activement par les reins. La clairance rénale du principal métabolite est comparable au taux de filtration glomérulaire estimé. La récupération dans les fèces de 22 % en tout de la radioactivité de la

dose administrée correspond à la fraction de la dose de saxagliptine excrétée par voie biliaire et/ou non absorbée par le tube digestif.

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

#### **Pharmacocinétique du principal métabolite :**

*Saxagliptine* : La  $C_{\max}$  et l'ASC relatives au principal métabolite de la saxagliptine augmentent en proportion de la dose de saxagliptine administrée. Après la prise orale de doses uniques de saxagliptine allant de 2,5 à 400 mg, 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 unique et répétée de doses de saxagliptine se situant dans la plage étudiée.

#### **Populations particulières et états pathologiques**

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** QTERN ne doit pas être utilisé chez les enfants. La pharmacocinétique n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans) :** QTERN n'est pas recommandé chez les patients de 75 ans et plus. Il faut faire preuve de prudence au moment d'utiliser QTERN chez les patients de 65 ans et plus. Étant donné que les patients âgés ( $\geq 65$  ans) sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut prendre des précautions selon la fonction rénale chez ces patients.

*Saxagliptine* : 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.

*Dapagliflozine* : L'effet de l'âge (sujets jeunes :  $\geq 18$  à  $< 40$  ans [ $n = 105$ ] et sujets âgés :  $\geq 65$  ans [ $n = 224$ ]) a été évalué à titre de covariable dans un modèle de pharmacocinétique de population et comparé à la situation chez des patients âgés de  $\geq 40$  à  $< 65$  ans en utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients. On a estimé que l'exposition générale moyenne à la dapagliflozine (ASC) était de 10,4 % moins élevée chez

les patients jeunes que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 87,9 à 92,2 %) et de 25 % plus élevée chez les patients âgés que dans le groupe de référence (IC à 90 % : 123 à 129 %).

**Sexe :** QTERN peut être utilisé chez les patients des deux sexes.

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

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

**Race :** QTERN peut être utilisé chez tous les patients, quelle que soit leur race.

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

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

**Indice de masse corporelle :** Il n'y a aucune restriction de l'utilisation de QTERN selon l'indice de masse corporelle (IMC).

*Dapagliflozine :* Une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données provenant d'études réalisées auprès de sujets sains et de patients a permis d'estimer que l'exposition générale chez les sujets de poids corporel élevé ( $\geq 120$  kg, n = 91) correspondait à 78,3 % (IC à 90 % : 78,2 à 83,2 %) de celle observée chez les sujets de référence ayant un poids corporel se situant entre 75 et 100 kg. On ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de poids corporel élevé ( $\geq 120$  kg) atteints de diabète de type 2.

Les sujets de faible poids corporel (< 50 kg) n'étaient pas bien représentés dans les études réalisées auprès de sujets sains et de patients qui ont été utilisées dans l'analyse pharmacocinétique de population. Par conséquent, les expositions générales à la

dapagliflozine ont été simulées avec un nombre élevé de sujets. On a estimé que les expositions générales moyennes simulées à la dapagliflozine étaient de 29 % plus élevées chez les sujets de faible poids corporel que chez les sujets du groupe de référence pour le poids corporel. À la lumière de ces observations, on ne recommande aucun ajustement de la dose proposée de 10 mg de dapagliflozine une fois par jour chez les patients de faible poids corporel (< 50 kg) atteints de diabète de type 2.

### **Insuffisance hépatique :**

L'emploi de QTERN n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

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

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

**Insuffisance rénale** : QTERN est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave (TFGe <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il faut arrêter l'administration de QTERN si le TFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

*Saxagliptine* : On a mené une étude ouverte afin de comparer la pharmacocinétique de la saxagliptine prise en dose unique (10 mg) chez des sujets (8 par groupe) atteints d'insuffisance rénale chronique plus ou moins grave et des sujets ayant une fonction rénale normale. Cette étude a porté sur des cas d'insuffisance rénale considérée bénigne (clairance de la créatinine [ClCr] > 50 à ≤ 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à ≤ 50 mL/min) ou grave (ClCr < 30 mL/min), ainsi que sur des cas de néphropathie terminale traitée par hémodialyse. L'évaluation de la clairance de la créatinine était fondée sur la créatininémie et l'équation de Cockcroft-Gault :

Hommes : 
$$\text{ClCr (mL/min)} = \frac{[140 - \text{\AA ge (ann\AA es)}] \times \text{poids (kg)}}{[72 \times \text{cr\AA atinin\AA mie (mg/dL)}]}$$

Femmes : 0,85 fois la valeur calcul\AA e \AA l'aide de la formule ci-dessus

En pr\AA sence d'insuffisance r\AA nale b\AA nigne, l'ASC de la saxagliptine et de son principal m\AA tabolite est 1,2 et 1,7 fois plus grande qu'en pr\AA sence d'une fonction r\AA nale normale. Comme l'\AA cart observ\AA n'est pas assez important pour avoir une port\AA e clinique, il n'est pas n\AA cessaire de modifier la posologie en pr\AA sence d'insuffisance r\AA nale b\AA nigne.

En pr\AA sence d'insuffisance r\AA nale mod\AA r\AA e ou grave, ou de n\AA phropathie terminale exigeant l'h\AA modialyse, l'ASC de la saxagliptine et de son principal m\AA tabolite est jusqu'\AA 2,1 et 4,5 fois plus grande qu'en pr\AA sence d'une fonction r\AA nale normale. Il faut r\AA duire la dose de saxagliptine \AA 2,5 mg une fois par jour chez les patients qui pr\AA sentent une insuffisance r\AA nale mod\AA r\AA e \AA grave (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PR\AA CAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine est contre-indiqu\AA e chez les patients pr\AA sentant une insuffisance r\AA nale mod\AA r\AA e \AA grave (TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Il faut arr\AA ter l'administration de la dapagliflozine si le TFGe est inf\AA rieur \AA 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir MISES EN GARDE ET PR\AA CAUTIONS et POSOLOGIE ET D'ADMINISTRATION). \AA l'\AA tat d'\AA quilibre (dapagliflozine \AA 20 mg une fois par jour pendant 7 jours), les patients atteints de diab\AA te de type 2 et d'insuffisance r\AA nale l\AA g\AA re, mod\AA r\AA e ou grave (selon la clairance de l'iohexol) avaient une exposition g\AA n\AA rale moyenne \AA la dapagliflozine de 32 %, 60 % et 87 % plus \AA lev\AA e, respectivement, que les patients atteints de diab\AA te de type 2 dont la fonction r\AA nale \AA tait normale. Une exposition g\AA n\AA rale plus \AA lev\AA e \AA la dapagliflozine chez les patients atteints de diab\AA te de type 2 et d'insuffisance r\AA nale ne s'est pas traduite par une \AA limination r\AA nale du glucose ou une excr\AA tion cumulative totale de glucose proportionnellement plus \AA lev\AA es. L'\AA limination r\AA nale du glucose et l'excr\AA tion de glucose sur 24 heures \AA tait plus faibles chez les patients atteints d'insuffisance r\AA nale mod\AA r\AA e ou grave comparativement aux patients ayant une fonction r\AA nale normale ou une insuffisance r\AA nale l\AA g\AA re. \AA l'\AA tat d'\AA quilibre, l'excr\AA tion urinaire de glucose sur 24 heures \AA tait tr\AA s d\AA pendante de la fonction r\AA nale et 85, 52, 18 et 11 g de glucose/jour ont \AA t\AA excr\AA t\AA s par les patients atteints de diab\AA te de type 2 ayant une fonction r\AA nale normale ou une insuffisance r\AA nale l\AA g\AA re, mod\AA r\AA e ou grave, respectivement. Aucune diff\AA rence dans la liaison de la dapagliflozine aux prot\AA ines n'a \AA t\AA observ\AA e entre les groupes d'insuffisance r\AA nale ou comparativement aux sujets sains. L'incidence de l'h\AA modialyse sur l'exposition \AA la dapagliflozine n'est pas connue.

## CONSERVATION ET STABILIT\AA

Conserver entre 2 et 30 \AA C.

Garder hors de la port\AA e des enfants dans un lieu s\AA r.

## **PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Pas d'exigences particulières. 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**

Les comprimés QTERN contenant 5 mg de saxagliptine et 5 mg de dapagliflozine sont de couleur mauve pâle à pourpre, biconvexes, ronds et pelliculés, et portent les inscriptions « 5/5 » d'un côté et « 1120 » de l'autre, à l'encre bleue.

Les comprimés QTERN contenant 5 mg de saxagliptine et 10 mg de dapagliflozine sont de couleur brun pâle à brun, biconvexes, ronds et pelliculés, et portent les inscriptions « 5/10 » d'un côté et « 1122 » de l'autre, à l'encre bleue.

Les comprimés à 5 mg/5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 comprimés.

Les comprimés à 5 mg/10 mg sont offerts en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 comprimés.

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

### **Composition**

Chaque comprimé pelliculé de QTERN contient 5 mg de saxagliptine sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de propanediol de dapagliflozine monohydraté équivalant à 5 mg ou à 10 mg de dapagliflozine. Ingrédients inactifs : lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, dioxyde de silice, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer noir (5 mg/5 mg seulement), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (5 mg/10 mg seulement).

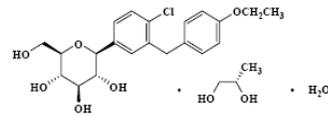
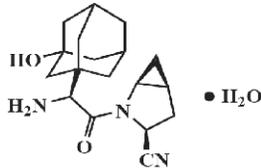
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	saxagliptine monohydratée <sup>a</sup>	propanediol de dapagliflozine monohydraté
Nom chimique :	2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3- carbonitrile, 2-[(2 <i>S</i> )-2-amino-2-(3- hydroxytricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] dec-1-yl)acétyl]-, hydrate (1:1), (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- or (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2-[(2 <i>S</i> )-amino(3- hydroxytricyclo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ] dec-1-yl)acétyl]2- azabicyclo[3.1.0]hexane-3- carbonitrile monohydrate	Composé formé de (1 <i>S</i> )-1,5- anhydro-1-C-{4-chloro-3-[(4- éthoxyphényl)méthyl]phényl}-D- glucitol, de (2 <i>S</i> )-1,2-propanediol et d'un hydrate (1:1:1)
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ 333,43 (315,41 anhydre)	$C_{21}H_{25}ClO_6 \cdot C_3H_8O_2 \cdot H_2O$ 502,98; 408,87 (dapagliflozine)

Formule développée :



Propriétés  
physicochimiques :

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

Le propanediol de dapagliflozine est une poudre cristalline non hygroscopique de couleur blanche ou blanc cassé. Il est légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétonitrile et très soluble dans l'acétone, l'éthanol, l'isopropanol, le méthanol et le tétrahydrofurane.

<sup>a</sup>La saxagliptine monohydratée est convertie en chlorhydrate de saxagliptine *in situ* durant la fabrication du produit médicamenteux.

## ESSAIS CLINIQUES

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

L'efficacité et l'innocuité de l'association de saxagliptine à 5 mg et de dapagliflozine à 10 mg ont été étudiées dans trois essais cliniques avec répartition aléatoire de phase III. Les indications de QTERN s'appuient sur une seule étude, décrite ci-dessous.

La dose de départ de dapagliflozine de 5 mg n'a pas été évaluée en association avec la saxagliptine.

### Aspects démographiques et méthodologie des essais

**Tableau 10** Résumé des caractéristiques démographiques

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	N <sup>bre</sup> de sujets*	Âge moyen (écart) <sup>†</sup>	Sexe, M/F <sup>†</sup>
<b>Traitement d'appoint par la dapagliflozine chez des patients auxquels le traitement par la saxagliptine et la metformine ne procurait pas un équilibre glycémique adéquat</b>					
MB102129 <sup>1</sup>	Étude multicentrique, répartition aléatoire, double insu, groupes parallèles et contrôlée par placebo	saxa 5 mg + dapa 10 mg + met (≥ 1500 mg)	(n = 160)	55,1 (30 à 75 ans)	46/54
		placebo + saxa 5 mg + met (≥ 1500 mg) Voie orale, 24 semaines (CD) 52 semaines (CD + LD)	(n = 160)		

dapa = dapagliflozine, LD = longue durée, met = metformine, saxa = saxagliptine, CD = courte durée

\* Nombre de sujets randomisés

<sup>†</sup> Valeurs au début de l'étude

## Résultats

### Traitement d'appoint par la dapagliflozine chez des patients auxquels le traitement par la saxagliptine et la metformine ne procurait pas un équilibre glycémique adéquat

Une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, comprenant l'ajout séquentiel de dapagliflozine à 10 mg à la saxagliptine à 5 mg et à la metformine comparativement à l'ajout séquentiel d'un placebo à la saxagliptine à 5 mg (inhibiteur de la DDP-4) et à la metformine chez des patients n'ayant pas obtenu un équilibre glycémique adéquat (taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 7 % et ≤ 10,5 % à la semaine -2) a été effectuée.

Après une période en mode ouvert pendant laquelle les patients ont été traités par de la metformine à dose stable (≥ 1500 mg par jour) et par de la saxagliptine à 5 mg, 320 patients ont été randomisés en proportions égales pour recevoir de la dapagliflozine à 10 mg ou un placebo, chacun étant ajouté à un traitement de fond à base de saxagliptine + metformine pendant une période à double insu de 24 semaines. Les patients ayant terminé la période d'étude initiale de 24 semaines étaient admissibles à une phase de prolongation contrôlée de longue durée de 28 semaines (52 semaines au total).

Environ 16 % des patients randomisés avaient 65 ans et plus (un patient était âgé de ≥75 ans). Environ 93 % des sujets étaient de race blanche et 6 % étaient de race noire. La durée moyenne du diabète était de 7,6 ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 32 kg/m<sup>2</sup>.

Le groupe chez qui la dapagliflozine a été ajoutée séquentiellement à la saxagliptine + metformine a obtenu des réductions du taux d'HbA<sub>1c</sub> significativement (valeur p < 0,0001) plus importantes que le groupe dans lequel le placebo avait été ajouté séquentiellement à la saxagliptine + metformine après 24 semaines (voir le [tableau 11](#)). L'effet sur le taux d'HbA<sub>1c</sub> observé à la semaine 24 s'était maintenu à la semaine 52.

**Tableau 11** Variation du taux d'HbA<sub>1c</sub> entre le début et la semaine 24 chez les sujets randomisés en excluant les données obtenues après le traitement de secours dans l'étude MB102129

Paramètre d'efficacité	Dapagliflozine à 10 mg ajoutée à la saxagliptine à 5 mg + metformine (n = 160) †	Placebo + saxagliptine à 5 mg + metformine (n = 160) †
<b>Taux d'HbA<sub>1c</sub> (%) à la semaine 24*</b>		
Valeur de départ (moyenne)	8,24	8,16
Variation par rapport à la valeur de départ (moyenne ajustée‡)	-0,82	-0,10

Écart dans l'effet sur le taux d'HbA <sub>1c</sub>	-0,72
Moyenne ajustée <sup>‡</sup> (IC à 95 %)	(-0,91, -0,53)
Valeur <i>p</i>	< 0,001

\* Analyse longitudinale (mesures répétées) (utilisant les valeurs obtenues avant le traitement de secours).

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

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

dapa = dapagliflozine, met = metformine, saxa = saxagliptine

La proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % à la semaine 24 était de 36,1 % dans le groupe dapagliflozine + saxagliptine + metformine comparativement à 11,6 % dans le groupe placebo + saxagliptine + metformine.

Dans l'étude sur la dapagliflozine en traitement d'appoint, les variations moyennes ajustées du poids corporel entre le début et la semaine 24 étaient de -1.91 kg dans le groupe dapagliflozine + saxagliptine + metformine et de -0.41 kg dans le groupe placebo + saxagliptine + metformine. La différence moyenne (IC à 95 %) entre les groupes de traitement était de -1,50 kg (-2,12, -0,89).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

*Saxagliptine* : La saxagliptine et son principal métabolite exercent *in vitro* 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 antihyperglycémiques de la saxagliptine.

*Dapagliflozine* : Le cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) est exprimé sélectivement dans le rein et il est responsable de la majeure partie de la réabsorption du glucose filtré à cet endroit. *In vitro*, la dapagliflozine est un puissant inhibiteur compétitif et réversible du SGLT2. La valeur de  $K_i$  (constante d'inhibition) de la dapagliflozine pour le SGLT2 humain est de 0,2 nM; sa sélectivité à l'égard du SGLT2 est plus de 3000 fois plus élevée que pour le SGLT1 humain. La dapagliflozine est également hautement sélective pour le SGLT2 par rapport aux transporteurs de glucose par diffusion facilitée GLUT1, GLUT2 et GLUT4. Le principal métabolite humain de la dapagliflozine, le 3-O-glucuronide de dapagliflozine, est 2500 fois moins actif sur le SGLT2 et ne devrait pas exercer d'activité pharmacologique aux doses d'importance clinique. L'administration de la dapagliflozine par voie orale dans les modèles animaux normaux et diabétiques augmente l'excrétion de glucose dans l'urine et le volume urinaire. Dans les modèles animaux du diabète, la dapagliflozine réduit la glycémie et exerce des effets positifs sur la sensibilité à l'insuline et la préservation de la fonction des cellules bêta.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë et toxicité de doses répétées**

Aucune étude animale n'a été menée avec QTERN (saxagliptine/dapagliflozine) afin d'évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données suivantes sont fondées sur les études sur la dapagliflozine et la saxagliptine utilisées séparément.

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

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

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

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

### **Pouvoir cancérogène**

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

*Dapagliflozine* : La dapagliflozine n'a pas provoqué l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat à aucune des doses évaluées dans des études de cancérogénicité de 2 ans. Chez la souris, les doses orales étaient de 5, 15 et 40 mg/kg/jour chez les mâles et de 2, 10 et 20 mg/kg/jour chez les femelles, et chez le rat, elles étaient de 0,5, 2 et 10 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles. Les plus fortes doses étudiées chez les souris étaient équivalentes à des multiples d'exposition mesurée par l'ASC d'environ 72 fois (mâles) et 105 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH. Chez les rats, l'exposition (ASC) correspondait à environ 131 fois (mâles) et 186 fois (femelles) l'ASC chez l'humain à la DMRH.

### **Pouvoir mutagène**

*Saxagliptine* : On a évalué le pouvoir mutagène et clastogène de la saxagliptine employée en concentrations élevées donnant lieu à une forte exposition, dans le cadre d'une batterie de tests de génotoxicité, dont le test d'Ames réalisé *in vitro* sur bactéries, le test de cytogenèse *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 cytogenèse *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.

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

### **Effet sur la reproduction**

*Saxagliptine* : Dans le cadre d'une étude de fertilité menée sur des rats, on a administré par gavage des doses de 100, 200 et 400 mg/kg/jour à des rats mâles durant 2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'à la date prévue de leur sacrifice (environ 4 semaines en tout) et des doses de 125, 300 et 750 mg/kg/jour à des rates durant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7<sup>e</sup> 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.

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

### **Effet sur le développement**

*Saxagliptine* : Aucune des doses de saxagliptine étudiées chez la rate ou la lapine n'a eu d'effet tératogène. À la dose la plus forte, d'au moins 240 mg/kg/jour ( $\geq 1560$  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 manifestations de toxicité chez les mères et une baisse du poids des fœtus après l'administration de 900 mg/kg/jour (correspondant à 8290 fois la dose recommandée chez l'homme). Chez les lapines, les effets de la saxagliptine se sont limités à des modifications mineures du squelette observées seulement après l'administration de doses

toxiques pour les mères (200 mg/kg/jour, soit 1420 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme).

Administrée à des rates à compter du 6<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 20<sup>e</sup> 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 ( $\geq 250$  mg/kg/jour, soit  $\geq 1690$  fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme). Aucune manifestation de toxicité fonctionnelle ou comportementale n'a été observée chez les petits des rates, peu importe la dose de saxagliptine étudiée.

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

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

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

## RÉFÉRENCES

1. Mathieu C, Ranetti AE, Li D, Ekholm E, Cook W, Hirshberg B *et al.* A randomized, double-blind, Phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; DOI: 10.2337/dc150779. [Publication électronique précédant l'impression]

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

 QTERN®

**comprimés de saxagliptine et de dapagliflozine  
(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de propanediol de dapagliflozine monohydraté)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre QTERN et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur QTERN sont disponibles.

**Mises en garde et précautions importantes**

- L'**acidocétose diabétique** est un problème de santé grave qui peut mettre la vie en danger et nécessite une hospitalisation en urgence. Des cas d'acidocétose diabétique ont été signalés chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant une glycémie normale ou élevée et qui étaient traités par la dapagliflozine, l'un des médicaments contenus dans QTERN, et d'autres inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Certains cas ont entraîné la mort.
- Communiquez sans tarder avec un médecin et **cessez immédiatement de prendre QTERN** si vous présentez l'un des symptômes suivants (même si votre glycémie est normale) : difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.

N'utilisez pas QTERN si vous :

- avez une acidocétose diabétique ou des antécédents d'acidocétose diabétique;
- avez le diabète de type 1.

**Pourquoi utilise-t-on QTERN?**

QTERN est utilisé avec la metformine, de concert avec un régime alimentaire et de l'exercice, pour améliorer le taux de sucre dans le sang (glycémie) chez les adultes atteints de diabète de type 2 :

- chez qui la glycémie n'est pas suffisamment réduite par un traitement par la metformine et la saxagliptine (ONGLYZA®), ou
- qui sont actuellement traités par la metformine, la saxagliptine et la dapagliflozine (FORXIGA®) en comprimés séparés.

QTERN remplace à la fois la dapagliflozine et la saxagliptine. Si vous prenez déjà de la saxagliptine et/ou de la dapagliflozine en comprimés séparés, **vous devez arrêter de prendre ces médicaments lorsque vous commencez à prendre QTERN.**

### **Comment QTERN agit-il?**

QTERN contient de la saxagliptine et de la dapagliflozine. La saxagliptine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). La dapagliflozine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs du SGLT2 (inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2).

La saxagliptine abaisse le taux de sucre dans le sang après un repas. Elle abaisse aussi le taux de sucre dans le sang entre les repas et réduit la quantité de sucre produite par l'organisme. La dapagliflozine élimine l'excès de sucre de l'organisme par l'entremise de l'urine.

### **Quels sont les ingrédients de QTERN?**

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

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, dioxyde de silice, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer noir (5 mg/5 mg uniquement), oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune (5 mg/10 mg uniquement)

### **Sous quelles formes pharmaceutiques se présente QTERN?**

Sous forme de comprimés contenant :

- 5 mg de saxagliptine et 5 mg de dapagliflozine ou;
- 5 mg de saxagliptine et 10 mg de dapagliflozine.

### **QTERN ne doit pas être utilisé si :**

- vous avez le diabète de type 1;
- vous souffrez ou avez souffert d'**acidocétose diabétique**, de précoma diabétique ou de coma diabétique;
- vous avez des problèmes de rein modérés ou graves ou vous souffrez d'une maladie rénale terminale qui requiert la dialyse;
- vous souffrez d'une maladie grave du foie;
- vous avez un cancer de la vessie;
- vous prenez de la pioglitazone, un médicament utilisé pour abaisser le taux de sucre dans le sang;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans;
- vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la DPP-4;
- vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs du SGLT2;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de QTERN.

**Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre QTERN. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :**

- si vous êtes plus à risque de présenter une **acidocétose diabétique**, entre autres, si vous :
  - êtes déshydraté ou présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs;
  - suivez un régime alimentaire à très faible teneur en glucides;
  - buvez de l'alcool en grande quantité;
  - avez/avez eu des troubles du pancréas, y compris une pancréatite ou une chirurgie au pancréas;
  - êtes hospitalisé en raison d'une chirurgie majeure, d'une infection grave ou d'une maladie aiguë grave;
  - avez des antécédents d'acidocétose diabétique.
- si vous êtes âgé de plus de 65 ans. L'utilisation de QTERN n'est pas recommandée chez les patients qui sont âgés de plus de 75 ans;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de rein;
- si vous souffrez d'une maladie cardiaque;
- si vous souffrez de basse tension artérielle;
- si vous souffrez ou avez souffert d'insuffisance cardiaque;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de pancréas, comme une inflammation du pancréas, appelée pancréatite;
- si vous êtes ou devenez déshydraté. Ou si vous présentez une diarrhée, une transpiration ou des vomissements excessifs. Ou encore, si vous êtes incapable de manger ou de boire;
- si vous prenez un médicament pour abaisser votre tension artérielle;
- si vous prenez un diurétique, une pilule qui élimine l'eau. Les diurétiques sont utilisés pour enlever l'excès d'eau de l'organisme;
- si vous prenez d'autres médicaments pour abaisser votre glycémie. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez pour maîtriser votre diabète;
- si vous avez déjà été atteint d'un cancer de la vessie;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de foie;
- si votre médecin vous a dit que votre système immunitaire était affaibli. Par exemple, si vous avez eu une greffe d'organe ou vous avez une infection par le virus de l'immunodéficience humaine/le syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/sida);
- si vous avez des antécédents d'infection à levures du vagin ou du pénis. QTERN augmente la possibilité de présenter une infection à levures du pénis ou du vagin. Il est plus probable que cela se produise chez les personnes ayant eu une infection à levures par le passé;
- si vous contractez souvent des infections des voies urinaires.

## **Autres mises en garde**

La saxagliptine, l'un des médicaments contenus dans QTERN, peut augmenter le risque d'insuffisance cardiaque. 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. Cessez de prendre QTERN et obtenez immédiatement des soins médicaux si cela se produit.

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.

QTERN pourrait causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner des machines, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du médicament sur vous.

QTERN pourrait provoquer des changements dans la quantité de cholestérol ou de lipides dans votre sang.

QTERN pourrait altérer la fonction rénale. Votre médecin effectuera des tests sanguins pour vérifier le fonctionnement de vos reins pendant que vous prenez QTERN.

QTERN contient du lactose. Ne prenez pas QTERN 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.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.**

### **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec QTERN :**

- certains médicaments que vous prenez pour le diabète afin d'abaisser votre taux de sucre dans le sang;
- des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, tels que la carbamazépine, la phénytoïne ou le phénobarbital; le cas échéant, votre médecin pourrait devoir surveiller de plus près votre taux de sucre dans le sang;

- la rifampine (utilisée pour traiter des infections bactériennes) ou la dexaméthasone (un stéroïde); le cas échéant, votre médecin pourrait devoir surveiller de plus près votre taux de sucre dans le sang;
- des médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle;
- des diurétiques, c'est-à-dire des médicaments qui éliminent l'eau, tels que le furosémide. Ils sont utilisés pour enlever l'excès d'eau de l'organisme;
- le kétoconazole, s'il est pris par la bouche, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- un produit à base de plantes médicinales appelé millepertuis.

### **Comment prendre QTERN?**

Suivez les directives de votre médecin.

Prenez QTERN :

- une fois par jour
- à n'importe quel moment de la journée, à peu près à la même heure chaque jour
- par la bouche
- avec ou sans aliments

Avalez les comprimés entiers. Il ne faut pas couper ni diviser les comprimés.

Un régime alimentaire et l'exercice peuvent aider votre organisme à mieux maîtriser le taux de sucre dans le sang. Il est important de suivre le régime et le programme d'exercice recommandés par votre médecin lorsque vous prenez QTERN.

### **Dose habituelle**

La dose de départ recommandée de QTERN est de un comprimé à 5 mg/5 mg, à prendre une fois par jour. Chez certains patients, la dose pourrait être augmentée à un comprimé à 5 mg/10 mg une fois par jour. Votre médecin vous dira quelle dose de QTERN prendre.

### **Surdose**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de QTERN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

- Si vous avez oublié de prendre une dose de QTERN, 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.
- Ne prenez jamais deux doses de QTERN en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à QTERN?**

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant QTERN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez

avec votre professionnel de la santé. Voir aussi l'encadré intitulé **Mises en garde et précautions importantes**.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- rhume (irritation de la gorge, nez congestionné et/ou qui coule)
- toux (avec ou sans expectorations)
- grippe (fièvre, fatigue, douleur corporelle)
- diarrhée
- nausées et vomissements
- douleur abdominale
- constipation
- bouche sèche
- uriner plus que d'habitude ou avoir besoin d'uriner plus souvent
- maux de dos
- douleur articulaire (douleur dans les bras, les jambes, les mains ou les pieds)
- maux de tête et/ou étourdissements
- perte de poids
- éruption cutanée

**Si l'un de ces effets vous affecte gravement, mentionnez-le à votre médecin ou pharmacien.**

L'**acidocétose diabétique** est un trouble médical grave normalement observé lorsque le taux de sucre dans le sang (glycémie) est élevé. Toutefois, ce trouble a été également observé à une glycémie près des valeurs normales. Consultez un médecin sans tarder si vous avez l'un des symptômes présentés dans le tableau ci-dessous dans la section intitulée **Acidocétose diabétique**, même en présence d'une glycémie normale.

Votre médecin vous dira ce qu'il faut faire si vous avez des symptômes d'hypoglycémie. 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 des symptômes d'hypoglycémie, prenez des comprimés de glucose, une collation riche en sucre ou un jus de fruit puis parlez à votre professionnel de la santé.

QTERN peut entraîner des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre médecin décidera du moment d'effectuer ces analyses et interprétera les résultats. Ces analyses pourraient servir à vérifier votre fonction rénale, les taux de lipides sanguins (cholestérol des lipoprotéines de basse densité, ou C-LDL) et la quantité de globules rouges dans votre sang (hématocrite).

La prise de QTERN entraînera un résultat positif au test de détection de sucre (glucose) dans l'urine. On s'attend à ce résultat chez les personnes qui prennent QTERN.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Infection des voies urinaires :</b> Difficulté à uriner ou besoin accru d'uriner, douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez, urine trouble, douleur dans le bassin, ou douleur au milieu du dos.		X	
<b>Infection à levures du vagin :</b> Démangeaisons, sensation de brûlure, douleur, sensibilité, rougeur, gonflement ou irritation du vagin ou de la vulve, écoulement vaginal blanc épais ayant un aspect de fromage cottage.	X		
<b>Infection à levures du pénis :</b> Rougeur, enflure, démangeaisons, irritation ou sensibilité du gland du pénis; écoulement épais et grumeleux sous le prépuce accompagné d'une odeur désagréable; difficulté à rétracter le prépuce; douleur en urinant ou durant les rapports sexuels.	X		
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> Douleur abdominale intense et persistante pouvant s'accompagner de vomissements; la douleur peut irradier vers le dos.		X	X
<b>Graves douleurs articulaires invalidantes</b>		X	

<b>Diminution du volume de liquides (perte de liquides nécessaires de l'organisme; déshydratation) :</b> Bouche sèche ou pâteuse, maux de tête, étourdissements ou émissions d'urine moins fréquentes que la normale.		X	
<b>Basse tension artérielle :</b> Étourdissements, perte de connaissance, sensation de tête légère pouvant se produire lorsque vous passez de la position allongée à la position assise ou à la position debout.		X	
<b>Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) :</b> Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.		X	
<b>RARE</b>			
<b>Acidocétose diabétique :</b> Difficulté à respirer, nausées, vomissements, douleur à l'estomac, perte d'appétit, confusion, sensation de soif intense, sensation de fatigue inhabituelle, odeur sucrée de l'haleine, goût sucré ou métallique dans la bouche ou odeur différente de l'urine ou de la transpiration.			X
<b>Problèmes de rein :</b> Tout changement dans la quantité, la fréquence ou la couleur (pâle ou foncée) de l'urine.		X	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques (hypersensibilité) :</b> Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge pouvant causer de la difficulté à respirer ou à avaler.		X	X

<b>Pemphigoïde bulleuse (réaction cutanée grave) :</b> Formation d'ampoules sur la peau, rougeur, desquamation de la peau.		X	
<b>Infection aiguë des reins :</b> Douleur en urinant, besoin urgent ou fréquent d'uriner, douleur au bas du dos (flanc), fièvre ou frissons, urine trouble ou nauséabonde, sang dans l'urine.			X
<b>Infection grave se propageant des voies urinaires vers l'organisme (sepsis) :</b> Fièvre ou température corporelle basse, frissons, respiration rapide, battements cardiaques rapides, douleur en urinant, difficulté à uriner, besoin fréquent d'uriner.			X
<b>Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes sanguines) :</b> Tendances à avoir des ecchymoses (bleus) facilement ou excessivement, petits points rouges sur la peau, saignement prolongé après une coupure, saignement des gencives ou du nez, sang dans les urines ou les selles, fatigue et faiblesse.		X	
<b>Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) :</b> spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge à brune (couleur du thé).			X
<b>INCONNU</b>			
<b>Insuffisance cardiaque (une faiblesse du cœur) :</b> Fatigue, enflure des chevilles, essoufflement accru, en particulier en position allongée, et prise de poids rapide.			X

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Conservation**

Conservez entre 2 et 30 °C.

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

### **Pour en savoir plus sur QTERN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la version intégrale actuelle de la monographie, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients actuels. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada, sur le site Web de la compagnie au [www.astrazeneca.ca](http://www.astrazeneca.ca), ou encore, en communiquant avec AstraZeneca Canada Inc. au :  
Des questions ou préoccupations? 1-800-461-3787

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

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

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

©AstraZeneca 2021

Dernière révision : 29 juin 2021