

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

**PrAPO-SITAGLIPTIN**

Sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)

Comprimés à 25, à 50 et à 100 mg, voie orale

Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)

Apotex Inc.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
Canada M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :  
8 août 2017

Date de révision :  
15 mars 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257241

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 Indications	03/2022
4 Posologie et administration	03/2022
7 Mises en garde et précautions	03/2022

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	10

7.1.3	Enfants .....	11
7.1.4	Personnes âgées.....	11
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	11
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques .....	26
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	27
8.5	Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit ..	28
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>28</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	28
9.3	Interactions médicament-comportement .....	29
9.4	Interactions médicament-médicament .....	29
9.5	Interactions médicament-aliment .....	30
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	30
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	30
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
10.1	Mode d'action .....	30
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	33
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>35</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>

14.1	Essais cliniques par indication.....	37
14.2	Études de biodisponibilité comparative .....	53
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>54</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>54</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE .....</b>	<b>55</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>56</b>

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

### 1 INDICATIONS

- **Monothérapie** : APO-SITAGLIPTIN (sitagliptine) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 auxquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'intolérance.
- **Traitement d'appoint** : APO-SITAGLIPTIN est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en association avec :
  - . la metformine,
  - . la metformine et une sulfonylurée,
  - . la pioglitazone (seule ou avec la metformine),
  - . de l'insuline prémélangée ou de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire (seule ou avec la metformine),

lorsque le traitement actuel, associé à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

- **Enfants (< 18 ans)** : d'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie.

#### 1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : d'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine dans la population gériatrique ont été établies. C'est pourquoi Santé Canada a autorisé une indication de ce médicament en gériatrie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- APO-SITAGLIPTIN est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité à APO-SITAGLIPTIN ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux ou un composant du contenant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- **Utilisation concomitante d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée)**  
Lorsqu'APO-SITAGLIPTIN est administré en association avec la metformine et une sulfonylurée

ou avec l'insuline (avec ou sans metformine), il faut peut-être envisager une réduction de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### 4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'APO-SITAGLIPTIN est de **100 mg** une fois par jour administrée en monothérapie ou en association avec la metformine, avec la metformine et une sulfonylurée, avec l'insuline (avec ou sans metformine) ou avec la pioglitazone (avec ou sans metformine).

**Insuffisance rénale** : la sitagliptine est excrétée par les reins. Il faut évaluer la fonction rénale avant l'instauration d'APO-SITAGLIPTIN et périodiquement par la suite, car la posologie doit être ajustée selon la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Insuffisance rénale grave : chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST), y compris ceux ayant besoin d'une hémodialyse ou d'une dialyse péritonéale, la dose d'APO-SITAGLIPTIN est de **25 mg** une fois par jour. APO-SITAGLIPTIN peut être administré sans égard à l'heure de la dialyse.

Insuffisance rénale modérée : chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), la dose d'APO-SITAGLIPTIN est de **50 mg** une fois par jour.

Aucun ajustement de la posologie d'APO-SITAGLIPTIN MALATE n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

Insuffisance rénale légère : aucun ajustement de la posologie d'APO-SITAGLIPTIN n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

Lorsqu'on envisage de prescrire la sitagliptine en association avec un autre antidiabétique, les directives d'utilisation de cet antidiabétique doivent être respectées chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

**Insuffisance hépatique** : aucun ajustement de la posologie d'APO-SITAGLIPTIN n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de la sitagliptine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. C'est pourquoi elle n'est pas recommandée chez cette population.

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans)** : il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées. Toutefois, étant donné que la sitagliptine est excrétée en grande partie par les reins et que le vieillissement peut être associé à une diminution de la fonction rénale, il convient d'évaluer la fonction rénale plus fréquemment chez les personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

#### 4.4 Administration

APO-SITAGLIPTIN peut être pris avec ou sans nourriture.

#### 4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose d'APO-SITAGLIPTIN, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses d'APO-SITAGLIPTIN le même jour.

### 5 SURDOSAGE

En cas de surdose, il convient de prendre les mesures de soutien habituelles, par exemple l'élimination du produit non encore absorbé du tractus gastro-intestinal, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et d'un traitement de soutien, s'il y a lieu.

La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose administrée a été éliminée lors d'une séance d'hémodialyse de trois à quatre heures. Une séance d'hémodialyse prolongée peut être envisagée si elle est cliniquement justifiée. On ignore si la sitagliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	<p><b>Comprimés :</b> sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)</p> <p>25 mg<sup>§</sup> 50 mg<sup>§§</sup> 100 mg<sup>§§§</sup></p>	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium et talc. L'enrobage contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polyéthylèneglycol.

<sup>§</sup> 32,13 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté

<sup>§§</sup> 64,25 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté

<sup>§§§</sup> 128,5 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté

Les comprimés APO-SITAGLIPTIN à 25 mg sont roses, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription « SIT » sur « 25 » d'un côté, et l'inscription « APO » de l'autre. Les comprimés sont

offerts en bouteilles de 30 et de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

Les comprimés APO-SITAGLIPTIN à 50 mg sont beige clair, ronds, pelliculés et biconvexes, portant l'inscription « SIT » sur « 50 » d'un côté, et l'inscription « APO » de l'autre. Les comprimés sont offerts en bouteilles de 30 et de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

Les comprimés APO-SITAGLIPTIN à 100 mg sont beiges, ronds, biconvexes et pelliculés, portant l'inscription « SIT » sur « 100 » d'un côté, et l'inscription « APO » de l'autre. Les comprimés sont offerts en bouteilles de 30 et de 100 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

APO-SITAGLIPTIN ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans les conditions où un risque d'hypoglycémie est présent, on doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule ou faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses. Lorsqu'APO-SITAGLIPTIN est administré en association avec la metformine et une sulfonylurée ou en association avec l'insuline (avec ou sans metformine), les patients doivent être avisés de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner des machines potentiellement dangereuses.

### Endocrinologie et métabolisme

**Hypoglycémie** : lorsque la sitagliptine a été administrée en association avec la metformine et une sulfonylurée ou en association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine), la fréquence d'hypoglycémie a été plus élevée comparativement au placebo administré en association avec la metformine et une sulfonylurée ou en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé à ces indications, on doit peut-être envisager une réduction de la dose de sulfonylurée ou d'insuline (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

**Perte du contrôle glycémique** : chez bon nombre de patients, l'efficacité des antidiabétiques oraux pour réduire la glycémie aux valeurs cibles diminue avec le temps. On parle alors d'échec secondaire, un phénomène qui peut être attribuable à l'évolution de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la réponse au médicament. Ce phénomène se distingue de l'échec primaire, caractérisé par l'inefficacité du médicament lors du traitement initial. En cas d'échec secondaire avec APO-SITAGLIPTIN, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

### Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

**Fonction hépatique** : on ne dispose que de données cliniques limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et d'aucune donnée clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).



**Pancréatite** : des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été rapportés chez des patients sous sitagliptine. Au cours d'une étude à long terme portant sur les paramètres cardiovasculaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), deux décès en raison d'une pancréatite aiguë ont été confirmés par le comité d'évaluation chez les patients sous sitagliptine, comparativement à aucun décès de cette nature chez les patients sous placebo. Après l'instauration d'un traitement par APO-SITAGLIPTIN, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement par APO-SITAGLIPTIN doit être immédiatement interrompu et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Parmi les facteurs de risque de pancréatite, on compte les antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

### **Système immunitaire**

**Réactions d'hypersensibilité** : des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients sous sitagliptine. Elles comprenaient l'anaphylaxie, l'angioedème et des maladies cutanées exfoliatrices, notamment le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement par la sitagliptine, certains cas ayant été rapportés après la première dose. Si on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement par APO-SITAGLIPTIN, examiner d'autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Patients immunodéprimés** : une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes reliée à la dose administrée a été constatée avec d'autres agents de cette classe thérapeutique. En cas d'indication sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet de la sitagliptine sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex. virus de l'immunodéficience humaine) n'est pas connu. Les patients immunodéprimés, comme ceux ayant subi une greffe d'organe ou ayant reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre du programme clinique pour la sitagliptine. C'est pourquoi le profil d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine n'a pas été établi chez ces patients.

### **Surveillance et essais de laboratoire**

**Glycémie et taux d'HbA<sub>1c</sub>** : la réponse au traitement par APO-SITAGLIPTIN doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA<sub>1c</sub>.

**Fonction rénale** : la fonction rénale doit être évaluée avant l'instauration d'APO-SITAGLIPTIN et périodiquement par la suite, car une dose plus faible est recommandée chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) diminue à moins de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout traitement concomitant par un autre médicament qui pourrait influencer sur cette fonction.

### **Fonction rénale**

Des événements indésirables liés à la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont

été observés au cours d'essais cliniques et pendant la période qui a suivi la commercialisation de la sitagliptine chez des patients avec ou sans facteurs de risque connus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer APO-SITAGLIPTIN et périodiquement par la suite. Étant donné que la sitagliptine est excrétée par les reins et que l'exposition à la sitagliptine est accrue chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il faut ajuster la dose d'APO-SITAGLIPTIN chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il faut user de prudence pour garantir que la bonne dose d'APO-SITAGLIPTIN est prescrite aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), ainsi qu'aux patients présentant une IRST nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Peau**

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques, associées à l'administration d'autres agents appartenant à cette classe thérapeutique, ont été observées chez les singes lors d'études toxicologiques non cliniques. Les données sur les complications cutanées qui peuvent se manifester chez les patients diabétiques sont limitées. Dans le cadre des soins courants prodigués aux patients diabétiques, il est recommandé d'assurer une surveillance des troubles de la peau.

**Pemphigoïde bulleuse** : des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), y compris la sitagliptine. On a signalé des cas où les patients se sont généralement rétablis après l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4 et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à action locale ou générale. Il faut aviser les patients de signaler l'apparition de vésicules ou de lésions érosives lors du traitement par APO-SITAGLIPTIN. Si on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par APO-SITAGLIPTIN et envisager d'orienter le patient vers un dermatologue afin qu'il confirme le diagnostic et instaure un traitement adéquat.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

Voir [7.1.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES](#), [Femmes enceintes](#).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

APO-SITAGLIPTIN n'est pas recommandé durant la grossesse. Les données sur l'utilisation de la sitagliptine dans le cadre d'études cliniques chez les femmes enceintes sont très limitées; aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de cette population. C'est pourquoi l'innocuité d'APO-SITAGLIPTIN chez les femmes enceintes est inconnue.

Le degré d'exposition chez les femmes enceintes durant les essais cliniques est : très limité.

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

La sitagliptine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. C'est pourquoi APO-SITAGLIPTIN ne doit pas être utilisé par les femmes

qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : d'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : dans le cadre d'études cliniques, aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Même si ces études et d'autres données cliniques rapportées n'ont montré aucune différence entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut pas exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Étant donné que la sitagliptine est excrétée par les reins et que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la dose doit être ajustée avec précaution d'après une évaluation attentive et régulière de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées, la sitagliptine a été généralement bien tolérée en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et une sulfonylurée, comme traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine), ou comme traitement d'appoint à la pioglitazone (avec ou sans metformine).

Les taux d'effets indésirables graves et d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient généralement similaires entre le traitement et le placebo. L'événement indésirable le plus souvent rapporté dans les essais sur la sitagliptine administrée seule (essais contrôlés par placebo) ou utilisée comme traitement d'appoint à la metformine (rapporté indépendamment du lien de causalité et plus fréquemment avec la sitagliptine qu'avec les autres traitements) était la rhinopharyngite. L'événement indésirable le plus fréquent observé avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée, ou comme traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine), était l'hypoglycémie.

### 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Il se peut que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne correspondent pas aux taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.*

#### Monothérapie :

Deux études contrôlées par placebo et axées sur la monothérapie (l'une de 18 semaines et l'autre, de

24 semaines) ont été menées chez des patients sous sitagliptine à 100 mg une fois par jour et des patients sous placebo. Le tableau 2 présente les événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans ces deux études regroupées.

**Tableau 2 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) qui ont reçu de la sitagliptine à 100 mg ou le placebo dans des essais cliniques regroupés de 18 et de 24 semaines à double insu et contrôlés par placebo portant sur la sitagliptine en monothérapie**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg n = 443	Placebo n = 363
<b>Troubles de l'œil</b>		
Conjonctivite	3 (0,7)	4 (1,1)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	5 (1,1)	6 (1,7)
Constipation	13 (2,9)	5 (1,4)
Diarrhée	19 (4,3)	10 (2,8)
Gastrite	2 (0,5)	4 (1,1)
Nausées	7 (1,6)	3 (0,8)
Vomissements	3 (0,7)	4 (1,1)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	5 (1,1)	9 (2,5)
Œdème périphérique	7 (1,6)	4 (1,1)
Douleur	0 (0,0)	4 (1,1)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	5 (1,1)	6 (1,7)
Gastro-entérite	6 (1,4)	4 (1,1)
Grippe	19 (4,3)	16 (4,4)
Rhinopharyngite	23 (5,2)	12 (3,3)
Pharyngite	5 (1,1)	1 (0,3)
Sinusite	6 (1,4)	9 (2,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (6,5)	24 (6,6)
Infection des voies urinaires	8 (1,8)	9 (2,5)
Infection virale	2 (0,5)	4 (1,1)
Infection virale des voies respiratoires Supérieures	5 (1,1)	1 (0,3)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Lésion d'un membre	3 (0,7)	4 (1,1)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg n = 443	Placebo n = 363
<b>Examens diagnostiques</b>		
Augmentation de la glycémie	7 (1,6)	13 (3,6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	5 (1,1)	7 (1,9)
Hypoglycémie	5 (1,1)	2 (0,6)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	4 (0,9)	9 (2,5)
Dorsalgie	14 (3,2)	12 (3,3)
Spasmes musculaires	6 (1,4)	4 (1,1)
Myalgie	6 (1,4)	4 (1,1)
Douleur au cou	1 (0,2)	4 (1,1)
Arthrose	5 (1,1)	1 (0,3)
Extrémités douloureuses	7 (1,6)	6 (1,7)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	7 (1,6)	8 (2,2)
Maux de tête	18 (4,1)	14 (3,9)
Paresthésie	4 (0,9)	4 (1,1)
<b>Troubles mentaux</b>		
Anxiété	3 (0,7)	4 (1,1)
Insomnie	4 (0,9)	6 (1,7)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	8 (1,8)	10 (2,8)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	8 (1,8)	7 (1,9)

Le tableau 3 présente les événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude de 24 semaines qui visait à comparer la sitagliptine et la metformine.

**Tableau 3 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines à double insu et contrôlé par traitement actif, qui portait sur la sitagliptine en monothérapie**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg n = 528	Metformine n = 522
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	4 (0,8)	6 (1,1)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (0,9)	12 (2,3)
Constipation	9 (1,7)	5 (1,0)
Diarrhée	19 (3,6)	57 (10,9)
Dyspepsie	1 (0,2)	7 (1,3)
Gastrite	6 (1,1)	11 (2,1)
Nausées	6 (1,1)	16 (3,1)
Vomissements	2 (0,4)	7 (1,3)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	6 (1,1)	6 (1,1)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	4 (0,8)	7 (1,3)
Grippe	12 (2,3)	11 (2,1)
Rhinopharyngite	10 (1,9)	17 (3,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (0,9)	11 (2,1)
Infection des voies urinaires	3 (0,6)	13 (2,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	9 (1,7)	18 (3,4)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Dorsalgie	9 (1,7)	9 (1,7)
Extrémités douloureuses	7 (1,3)	2 (0,4)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	9 (1,7)	5 (1,0)
Maux de tête	17 (3,2)	17 (3,3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	1 (0,2)	8 (1,5)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	12 (2,3)	4 (0,8)

Dans deux études axées sur la monothérapie, la diarrhée constituait le seul effet indésirable du

médicament (rapporté par l'investigateur) qui est survenu à une fréquence  $\geq 1\%$  chez les patients traités par la sitagliptine à 100 mg (1,1 %) et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les sujets sous placebo (0,3 %).

Traitement d'association : la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine :

Le tableau 4 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo, menée auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) comme traitement d'appoint à la metformine.

**Tableau 4 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines à double insu et contrôlé par placebo, qui portait sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	5 (1,1)	4 (1,7)
<b>Troubles de l'œil</b>		
Vision trouble	1 (0,2)	3 (1,3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	2 (0,4)	6 (2,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	6 (1,3)	2 (0,8)
Constipation	5 (1,1)	1 (0,4)
Diarrhée	11 (2,4)	6 (2,5)
Nausées	6 (1,3)	2 (0,8)
Vomissements	5 (1,1)	2 (0,8)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	2 (0,4)	4 (1,7)
Œdème périphérique	4 (0,9)	3 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	12 (2,6)	6 (2,5)
Bronchite aiguë	2 (0,4)	3 (1,3)
Gastro-entérite	4 (0,9)	5 (2,1)
Grippe	19 (4,1)	12 (5,1)
Rhinopharyngite	19 (4,1)	7 (3,0)
Pharyngite	6 (1,3)	1 (0,4)
<b>Infections et infestations</b>		
Pneumonie	5 (1,1)	0 (0,0)
Sinusite	7 (1,5)	2 (0,8)
Infection dentaire	5 (1,1)	2 (0,8)
Infection des voies respiratoires	34 (7,3)	22 (9,3)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
supérieures		
Infection des voies urinaires	9 (1,9)	2 (0,8)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Contusion	5 (1,1)	1 (0,4)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Augmentation de la glycémie	3 (0,6)	6 (2,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	2 (0,4)	7 (3,0)
Hypoglycémie	6 (1,3)	5 (2,1)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	14 (3,0)	1 (0,4)
Dorsalgie	15 (3,2)	6 (2,5)
Spasmes musculaires	1 (0,2)	3 (1,3)
Myalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Extrémités douloureuses	5 (1,1)	4 (1,7)
Douleur à l'épaule	3 (0,6)	3 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	7 (1,5)	2 (0,8)
Maux de tête	12 (2,6)	7 (3,0)
Sciatalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Céphalées causées par une sinusite	0 (0,0)	3 (1,3)
<b>Troubles mentaux</b>		
Insomnie	5 (1,1)	3 (1,3)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Lithiase rénale	3 (0,6)	3 (1,3)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	14 (3,0)	4 (1,7)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	7 (1,5)	6 (2,5)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine, les nausées constituaient le seul effet indésirable du médicament (rapporté par l'investigateur) qui est survenu à une fréquence  $\geq 1\%$  chez les patients sous sitagliptine (1,1 %) et à une fréquence plus élevée que



celle observée chez les sujets sous placebo (0,4 %)

Le tableau 5 présente les événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans des études regroupées d'une durée maximale d'un an, qui visaient à comparer l'association de la sitagliptine et de la metformine à celle d'une sulfonylurée (glipizide) et de la metformine.

**Tableau 5 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans des essais cliniques à double insu d'une durée maximale d'un an, qui visaient à évaluer la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine comparativement à une sulfonylurée (glipizide)**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	10 (1,0)	6 (0,8)
Douleur dans le haut de l'abdomen	13 (1,3)	7 (0,9)
Constipation	17 (1,7)	13 (1,7)
Diarrhée	42 (4,3)	36 (4,8)
Dyspepsie	14 (1,4)	12 (1,6)
Nausées	19 (1,9)	16 (2,1)
Mal de dents	2 (0,2)	13 (1,7)
Vomissements	11 (1,1)	9 (1,2)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	20 (2,0)	8 (1,1)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	10 (1,0)	6 (0,8)
Œdème périphérique	16 (1,6)	14 (1,9)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	27 (2,8)	22 (2,9)
Cellulite	7 (0,7)	10 (1,3)
Gastro-entérite	19 (1,9)	13 (1,7)
Gastro-entérite virale	8 (0,8)	9 (1,2)
Zona	4 (0,4)	8 (1,1)
Grippe	35 (3,6)	32 (4,3)
Rhinopharyngite	75 (7,7)	49 (6,6)
Sinusite	20 (2,0)	12 (1,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	78 (8,0)	70 (9,4)
Infection des voies urinaires	41 (4,2)	21 (2,8)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Diminution de la glycémie	5 (0,5)	16 (2,1)
Augmentation de la glycémie	13 (1,3)	5 (0,7)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
Augmentation du poids	1 (0,1)	8 (1,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	10 (1,0)	6 (0,8)
Hypoglycémie	32 (3,3)	217 (29,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	34 (3,5)	29 (3,9)
Dorsalgie	39 (4,0)	32 (4,3)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	8 (1,1)
Douleur au cou	4 (0,4)	8 (1,1)
Arthrose	18 (1,8)	5 (0,7)
Extrémités douloureuses	23 (2,3)	9 (1,2)
Douleur à l'épaule	7 (0,7)	14 (1,9)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	26 (2,7)	14 (1,9)
Maux de tête	34 (3,5)	31 (4,1)
Hypoesthésie	3 (0,3)	11 (1,5)
<b>Troubles mentaux</b>		
Anxiété	13 (1,3)	7 (0,9)
Dépression	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnie	12 (1,2)	11 (1,5)
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>		
Dysfonction érectile	6 (0,6)	8 (1,1)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	19 (1,9)	23 (3,1)
Douleur pharyngolaryngée	10 (1,0)	9 (1,2)
Congestion des sinus	5 (0,5)	8 (1,1)
Eczéma	4 (0,4)	12 (1,6)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	33 (3,4)	29 (3,9)

Traitement d'association : la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée

Le tableau 6 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude de 24 semaines contrôlée par placebo, menée auprès de patients recevant la sitagliptine à 100 mg en association avec la metformine et le glimépiride (sitagliptine, n = 116; placebo, n = 113). La fréquence globale des événements indésirables observée avec la sitagliptine était supérieure à celle observée avec le placebo, ce qui est en partie attribuable au taux élevé d'hypoglycémie (voir le tableau 6).

**Tableau 6 – Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo, qui portait sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée (glimépiride)**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	2 (1,7)	0 (0,0)
<b>Troubles oculaires</b>		
Rétinopathie diabétique	0 (0,0)	2 (1,8)
Vision trouble	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 (1,7)	2 (1,8)
Constipation	4 (3,4)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,9)	4 (3,5)
Dyspepsie	3 (2,6)	2 (1,8)
Gastrite	0 (0,0)	4 (3,5)
Mal de dents	2 (1,7)	2 (1,8)
Vomissements	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	2 (1,7)	1 (0,9)
Pyrexie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	2 (1,7)	2 (1,8)
Gastro-entérite	3 (2,6)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,7)	2 (1,8)
Grippe	3 (2,6)	2 (1,8)
Rhinopharyngite	7 (6,0)	9 (8,0)
Pharyngite	1 (0,9)	3 (2,7)
Pneumonie	3 (2,6)	0 (0,0)
Rhinite	2 (1,7)	0 (0,0)
Sinusite	1 (0,9)	2 (1,8)
Abcès dentaire	2 (1,7)	1 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (6,9)	9 (8,0)
Infection des voies urinaires	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux</b>		

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
<b>interventions</b>		
Chute	0 (0,0)	3 (2,7)
Polytraumatisme	1 (0,9)	2 (1,8)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Diminution de la glycémie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	19 (16,4)	1 (0,9)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	5 (4,3)	1 (0,9)
Dorsalgie	1 (0,9)	2 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (1,7)	1 (0,9)
Arthrose	2 (1,7)	0 (0,0)
Extrémités douloureuses	4 (3,4)	1 (0,9)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (2,6)	1 (0,9)
Maux de tête	8 (6,9)	3 (2,7)
Hypoesthésie	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Asthme	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Prurit	2 (1,7)	1 (0,9)
Éruption cutanée	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	2 (1,7)	0 (0,0)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée, l'hypoglycémie (sitagliptine : 13,8 %; placebo : 0,9 %) et la constipation (sitagliptine : 1,7 %; placebo : 0,0 %) constituaient les seuls effets indésirables du médicament (rapportés par l'investigateur) qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients recevant la sitagliptine en association avec la metformine et une sulfonylurée, et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine et une sulfonylurée.

Traitement d'association : traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine)

Le tableau 7 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude de 24 semaines contrôlée par placebo,

menée auprès de patients recevant la sitagliptine à 100 mg en association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine) (sitagliptine, n = 322; placebo, n = 319). La fréquence globale des événements indésirables observée avec la sitagliptine était supérieure à celle observée avec le placebo, ce qui est en partie attribuable au taux élevé d'hypoglycémie (voir le tableau 7).

**Tableau 7 – Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo, qui portait sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine)**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + insuline (+/- metformine) n = 322	Placebo + insuline (+/- metformine) n = 319
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Constipation	6 (1,9)	1 (0,3)
Diarrhée	6 (1,9)	5 (1,6)
Nausées	4 (1,2)	5 (1,6)
Vomissements	5 (1,6)	2 (0,6)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	6 (1,9)	5 (1,6)
Gastro-entérite	3 (0,9)	5 (1,6)
Grippe	13 (4,0)	12 (3,8)
Rhinopharyngite	10 (3,1)	8 (2,5)
Sinusite	4 (1,2)	4 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3,1)	11 (3,4)
Infection des voies urinaires	9 (2,8)	6 (1,9)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	4 (1,2)	1 (0,3)
Baisse de la clairance rénale de la créatinine	5 (1,6)	0 (0,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	5 (1,6)	2 (0,6)
Hypoglycémie	50 (15,5)	25 (7,8)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	4 (1,2)	6 (1,9)
Dorsalgie	6 (1,9)	2 (0,6)
Spasmes musculaires	3 (0,9)	5 (1,6)
Extrémités douloureuses	6 (1,9)	3 (0,9)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	5 (1,6)	3 (0,9)
Maux de tête	9 (2,8)	3 (0,9)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + insuline (+/- metformine) n = 322	Placebo + insuline (+/- metformine) n = 319
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	5 (1,6)	3 (0,9)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine), l'hypoglycémie (sitagliptine : 9,6 %; placebo : 5,3 %), la grippe (sitagliptine : 1,2 %; placebo : 0,3 %) et les céphalées (sitagliptine : 1,2 %; placebo : 0,0 %) constituaient les seuls effets indésirables du médicament (rapportés par l'investigateur) qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients sous sitagliptine et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo.

Traitement d'association : la sitagliptine comme traitement d'appoint à la pioglitazone (avec ou sans metformine)

Le tableau 8 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines contrôlée par placebo, menée auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) comme traitement d'appoint à la pioglitazone.

**Tableau 8 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo, qui portait sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la pioglitazone**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone n = 175	Placebo + pioglitazone n = 178
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertige	0 (0,0)	3 (1,7)
<b>Troubles oculaires</b>		
Cataracte	0 (0,0)	3 (1,7)
Vision trouble	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur abdominale	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur dans le bas de l'abdomen	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 (1,1)	0 (0,0)
Constipation	2 (1,1)	2 (1,1)
Diarrhée	3 (1,7)	2 (1,1)
Dyspepsie	2 (1,1)	1 (0,6)
Flatulences	2 (1,1)	0 (0,0)
Nausées	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Douleur à la poitrine	2 (1,1)	0 (0,0)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone n = 175	Placebo + pioglitazone n = 178
Fatigue	1 (0,6)	3 (1,7)
Sensation étrange	2 (1,1)	0 (0,0)
Œdème	2 (1,1)	1 (0,6)
Œdème périphérique	7 (4,0)	5 (2,8)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,1)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	3 (1,7)	1 (0,6)
Cellulite	2 (1,1)	1 (0,6)
Grippe	6 (3,4)	5 (2,8)
Rhinopharyngite	7 (4,0)	7 (3,9)
Pharyngite	2 (1,1)	2 (1,1)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (1,7)
Pyodermite	2 (1,1)	0 (0,0)
Sinusite	2 (1,1)	2 (1,1)
Pied d'athlète	2 (1,1)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (6,3)	6 (3,4)
Infection des voies urinaires	1 (0,6)	2 (1,1)
Infection virale	2 (1,1)	1 (0,6)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Entorse	2 (1,1)	2 (1,1)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Augmentation de la glycémie	1 (0,6)	2 (1,1)
Augmentation du poids	5 (2,9)	5 (2,8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	5 (2,9)	4 (2,2)
Dorsalgie	3 (1,7)	5 (2,8)
Raideur musculosquelettique	2 (1,1)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	2 (1,1)
Douleur au cou	0 (0,0)	2 (1,1)
Arthrose	3 (1,7)	3 (1,7)
Extrémités douloureuses	4 (2,3)	3 (1,7)
Tendinite	0 (0,0)	2 (1,1)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (1,7)	2 (1,1)
Maux de tête	9 (5,1)	7 (3,9)
<b>Troubles mentaux</b>		

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone n = 175	Placebo + pioglitazone n = 178
Anxiété	1 (0,6)	2 (1,1)
Dépression	4 (2,3)	2 (1,1)
Diminution de la libido	2 (1,1)	0 (0,0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	3 (1,7)	3 (1,7)
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Dermite allergique	0 (0,0)	2 (1,1)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la pioglitazone, l'hypoglycémie (sitagliptine : 1,1 %; placebo : 0,0 %), les flatulences (sitagliptine : 1,1 %; placebo : 0,0 %), le gain de poids (sitagliptine : 2,3 %; placebo : 1,7 %) et les céphalées (sitagliptine : 1,7 %; placebo : 1,1 %) constituaient les seuls effets indésirables du médicament (rapportés par l'investigateur) qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients sous sitagliptine et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo.

Le tableau 9 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 26 semaines contrôlée par placebo, menée auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) comme traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone.

**Tableau 9 – Événements indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets de n'importe quel groupe de traitement (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 26 semaines, à double insu et contrôlé par placebo, qui portait sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone**

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Bouchon de cérumen	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Troubles oculaires</b>		
Conjonctivite	3 (1,9)	1 (0,6)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	2 (1,3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur dans le haut de l'abdomen	1 (0,6)	2 (1,3)
Constipation	2 (1,3)	1 (0,6)
Carie dentaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Diarrhée	3 (1,9)	4 (2,6)
Dyspepsie	1 (0,6)	2 (1,3)
Gastrite	0 (0,0)	2 (1,3)



Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Mal de dents	2 (1,3)	0 (0,0)
Vomissements	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles généraux et réactions au point d'administration</b>		
Fatigue	0 (0,0)	2 (1,3)
Œdème périphérique	3 (1,9)	7 (4,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	3 (1,9)	1 (0,6)
Cellulite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,3)	0 (0,0)
Zona	2 (1,3)	0 (0,0)
Grippe	2 (1,3)	3 (1,9)
Rhinopharyngite	5 (3,2)	5 (3,2)
Abcès dentaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (8,3)	14 (9,0)
Infection des voies urinaires	5 (3,2)	6 (3,8)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>		
Claquage musculaire	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Examens diagnostiques</b>		
Élévation du taux sanguin de créatine Phosphokinase	1 (0,6)	3 (1,9)
Diminution du débit de filtration glomérulaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de lymphocytes	2 (1,3)	1 (0,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	2 (1,3)	2 (1,3)
Hypoglycémie	10 (6,4)	7 (4,5)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2 (1,3)	3 (1,9)
Dorsalgie	7 (4,5)	4 (2,6)
Spasmes musculaires	2 (1,3)	0 (0,0)
Douleurs musculosquelettiques	3 (1,9)	4 (2,6)
Extrémités douloureuses	5 (3,2)	2 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	1 (0,6)	2 (1,3)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
<b>Troubles mentaux</b>		
Dépression	4 (2,5)	1 (0,6)
Stress	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	2 (1,3)	2 (1,3)
Douleur oropharyngée	2 (1,3)	0 (0,0)
Rhinite allergique	2 (1,3)	0 (0,0)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine et la pioglitazone, l'hypoglycémie (sitagliptine : 3,2 %; placebo : 1,9 %) constituait le seul effet indésirable du médicament (rapporté par l'investigateur) qui est survenu à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients sous sitagliptine et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo.

### 8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

**Effets indésirables moins fréquents du médicament observés lors d'essais cliniques chez  $\geq 0,1$  % et  $< 1$  % des sujets (en lien avec le médicament et fréquence supérieure à celle du placebo dans des études individuelles contrôlées par placebo et des études regroupées portant sur la monothérapie)**

**Affections hématologiques et du système lymphatique :** anémie

**Troubles cardiaques :** bloc de branche, palpitations

**Troubles de l'œil :** vision trouble

**Troubles gastro-intestinaux :** malaise abdominal, douleur dans le haut de l'abdomen, sensibilité abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, œsophagite par reflux, défécation fréquente, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable, haut-le-cœur, hypersécrétion salivaire

**Troubles généraux et réactions au point d'administration :** asthénie, gêne thoracique, œdème du visage, fatigue, sensation étrange, faim, irritabilité, malaise, œdème périphérique, œdème, douleur, pyrexie, soif, xérosis

**Troubles hépatobiliaires :** stéatose hépatique

**Infections et infestations :** ulcère gastrique à Helicobacter, abcès génital, gastrite à Helicobacter, infection localisée, candidose oropharyngée, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire

**Investigations :** augmentation du taux d'alanine aminotransférase, augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, diminution de la glycémie, augmentation de la glycémie, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, diminution de la clairance rénale de la créatinine, diminution du débit de filtration glomérulaire, augmentation du nombre de leucocytes

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** diminution de l'appétit, hypoglycémie

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** fatigue musculaire, raideur musculaire

**Troubles du système nerveux :** anomalie de la coordination, étourdissements, céphalées, migraine, neuropathie périphérique, parosmie, somnolence

**Troubles psychiatriques :** anxiété, dépression, insomnie, baisse de la libido

**Troubles rénaux et urinaires :** troubles rénaux

**Troubles de l'appareil reproducteur et des seins :** balanoposthite, dysménorrhée, dysérection

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** toux

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :** angioedème, dermatite acnéiforme, sécheresse de la peau, érythème, exanthème, hyperhidrose, vasculite leucocytoclasique, onychopathie, prurigo, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption maculaire, rosacée, urticaire

**Troubles vasculaires :** hypotension orthostatique

**Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire :** dans une analyse groupée d'essais cliniques avec répartition aléatoire, des cas de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire (termes regroupés) ont été observés selon un taux d'incidence de 0,45 événement par 100 patients-années dans le groupe exposé à la sitagliptine, comparativement à 0,28 événement par 100 patients-années dans le groupe non exposé au médicament.

**Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire :**

Les renseignements relatifs à la méthodologie de l'étude et à la population de patients sont présentés à la section [14 ESSAIS CLINIQUES, Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire.](#)

La fréquence des cas de pancréatite confirmés par le comité d'évaluation était plus élevée chez les patients sous sitagliptine (0,3 %) que chez ceux sous placebo (0,2 %). Un nombre plus élevé de cas graves de pancréatite a été observé chez les patients sous sitagliptine. Deux décès confirmés comme étant dus à une pancréatite sont survenus chez ces patients alors qu'aucun décès de cette nature n'a été signalé chez les patients sous placebo.

Parmi les patients qui recevaient de l'insuline et/ou une sulfonyleurée au début de l'étude, des cas d'hypoglycémie grave sont survenus chez 2,7 % de ceux traités par la sitagliptine et chez 2,5 % de ceux sous placebo. Parmi les patients qui ne recevaient pas d'insuline et/ou une sulfonyleurée au début de l'étude, des cas d'hypoglycémie grave sont survenus chez 1,0 % de ceux traités par la sitagliptine et chez 0,7 % de ceux sous placebo.

**8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives**

Les taux d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ont été similaires chez les patients traités par la sitagliptine à 100 mg et ceux recevant le placebo. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une légère diminution du taux de phosphatase alcaline et de faibles augmentations du taux d'acide urique et du nombre des leucocytes (en raison d'une augmentation du nombre de neutrophiles). Dans des études menées avec un comparateur actif (la metformine ou une sulfonyleurée [glipizide]), des variations similaires ont été observées quant aux taux de phosphatase alcaline et d'acide urique.

Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (erreur-type)				
Étude	Groupe de traitement	Phosphatase alcaline (UI/L)	Acide urique (mg/dL)	Globules blancs (cellules/mcL)
Contrôlée par placebo (monothérapie) <sup>1</sup>	Sitagliptine	-5,3 (0,5)	0,26 (0,04)	320,2 (71,7)
	Placebo	-0,8 (0,5)	-0,05 (0,05)	58,6 (80,0)
Contrôlée par comparateur actif	Sitagliptine	-3,9 (0,5)	-0,0 (0,0)	220,4 (77,7)
	Metformine	-4,7 (0,5)	0,1 (0,0)	184,7 (66,6)

(monothérapie) <sup>2</sup>				
Contrôlée par placebo (en appoint à la metformine) <sup>3</sup>	Sitagliptine	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Contrôlée par comparateur actif (en appoint à la metformine) <sup>4</sup>	Sitagliptine	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizide	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

<sup>1</sup> Données regroupées des études 3 et 4; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

<sup>2</sup> Étude 5; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

<sup>3</sup> Étude 1; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

<sup>4</sup> Étude 2; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine), la proportion de patients présentant une diminution  $\geq 1,5$  g/dL de leur taux d'hémoglobine était plus élevée dans le groupe sitagliptine (6,0 %) que dans le groupe placebo (2,1 %). Aucun effet indésirable relié à l'anémie ou à une baisse de l'hémoglobine n'a été rapporté dans le groupe sitagliptine.

### 8.5 Effets indésirables du médicament observés après la commercialisation du produit

Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles gastro-intestinaux** : pancréatite aiguë, y compris pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), vomissements

**Troubles du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, angioedème, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée et maladies cutanées exfoliatrices, y compris syndrome de Stevens Johnson (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, myalgie, douleur aux extrémités, dorsalgie, rhabdomyolyse

**Troubles rénaux et urinaires** : détérioration de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, pemphigoïde bulleuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

**Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses** : la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 et n'exerce aucun effet inducteur sur l'isoenzyme CYP3A4. La sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, mais elle n'inhibe pas le transport de la digoxine régi par la glycoprotéine P. Compte tenu de ces résultats, la sitagliptine est considérée comme étant peu susceptible d'interagir avec les autres médicaments qui empruntent ces voies métaboliques.

La sitagliptine n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. C'est pourquoi la sitagliptine est

très peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

**Effets du tabagisme, de l'alcool et du régime alimentaire** : les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine n'ont pas été étudiés de façon particulière.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Dans les études cliniques décrites ci-dessous, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine et des contraceptifs oraux, ces données démontrant la faible tendance de la sitagliptine à interagir *in vivo* avec les substrats des enzymes CYP3A4, CYP2C8 et CYP2C9, et avec les transporteurs de cations organiques. Des doses multiples de sitagliptine ont entraîné de légères augmentations des concentrations de digoxine; toutefois, ces augmentations ne sont pas considérées comme susceptibles d'être cliniquement importantes et ne sont pas attribuables à un mécanisme en particulier.

#### Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine

**Metformine** : l'administration de doses multiples de metformine à raison de deux fois par jour en concomitance avec la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2.

**Cyclosporine** : une étude a été menée pour évaluer l'effet de la cyclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration concomitante d'une seule dose orale (100 mg) de sitagliptine et d'une seule dose orale (600 mg) de cyclosporine a augmenté d'environ 29 % et 68 % l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps et la  $C_{max}$  de la sitagliptine, respectivement. Ces variations modestes quant à la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été jugées significatives sur le plan clinique. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de façon significative. On ne devrait donc pas s'attendre à observer des interactions significatives avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

#### Effets de la sitagliptine sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

**Metformine** : l'administration de doses multiples de sitagliptine à raison de deux fois par jour en concomitance avec la metformine, un substrat des transporteurs de cations organiques, n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine ou de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur du système de transport de cations organiques.

**Sulfonylurées** : la pharmacocinétique du glyburide, un substrat de la CYP2C9, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses de sitagliptine. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ne sont pas attendues avec les autres sulfonylurées (p. ex. le glipizide, le tolbutamide et le glimépiride) qui, à l'instar du glyburide, sont principalement métabolisées par la CYP2C9.

**Simvastatine** : la pharmacocinétique de la simvastatine, un substrat de la CYP3A4, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par la CYP3A4.

**Thiazolidinédiones** : la pharmacocinétique de la rosiglitazone, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par la CYP2C8. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec la pioglitazone, car la voie métabolique de la pioglitazone est principalement régie par la CYP2C8 et la CYP3A4.

**Warfarine** : l'administration quotidienne de doses multiples de sitagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique (évaluée par la mesure des isomères optiques S[-] ou R[+] de la warfarine) ni la pharmacodynamie (évaluée par la mesure du temps de prothrombine exprimé sous la forme de rapport international normalisé [RIN]) d'une seule dose de warfarine. Étant donné que l'isomère S(-) de la warfarine est principalement métabolisé par la CYP2C9, ces données appuient également la conclusion selon laquelle la sitagliptine n'est pas un inhibiteur de la CYP2C9.

**Contraceptifs oraux** : l'administration concomitante de sitagliptine et de contraceptifs oraux n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique du noréthindrone ou de l'éthinylœstradiol à l'état d'équilibre.

**Digoxine** : la sitagliptine a exercé un effet minimal sur la pharmacocinétique de la digoxine. Après l'administration concomitante de digoxine (0,25 mg) et de sitagliptine (100 mg) quotidiennement pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a augmenté de 11 %, alors que la  $C_{max}$  plasmatique a augmenté de 18 %. Il est peu probable que ces augmentations soient significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine ou d'APO-SITAGLIPTIN n'est recommandé.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

APO-SITAGLIPTIN n'a pas d'interactions connues avec les aliments.

## 9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

## 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

# 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## 10.1 Mode d'action

La sitagliptine est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) actif par voie orale, puissant et hautement sélectif, utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 constituent une nouvelle classe de médicaments qui amplifient les hormones incrétines.

Les hormones incrétines, comme le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à l'ingestion d'aliments. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline (par les cellules bêta du pancréas) au moyen des voies de signalisation intracellulaire utilisant l'AMP cyclique. La défaillance progressive des cellules bêta est une caractéristique de la pathogenèse du diabète de type 2. Dans des modèles animaux de diabète de type 2, il a été démontré que l'administration de GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPP-4 améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération d'insuline. Lorsque le taux d'insuline est plus élevé, la captation tissulaire du glucose se trouve accentuée.

Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. Une baisse de la concentration de glucagon, associée à un taux d'insuline plus élevé, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose et, par conséquent, une baisse de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, la stimulation de la libération d'insuline et la suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 ne sont pas observées. Le GLP-1 ne modifie pas la réponse normale du glucagon à une hypoglycémie.

L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines et les transforme en produits inactifs. La sitagliptine prévient l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, ce qui augmente la concentration plasmatique des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine stimule la libération d'insuline et abaisse le taux de glucagon de façon gluco-dépendante.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon entraînent une diminution du taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie après les repas. La sitagliptine présente une sélectivité pour l'enzyme DPP-4, mais à des concentrations s'approchant des doses thérapeutiques, elle n'inhibe pas l'activité *in vitro* des enzymes DPP-8 et DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 et de la DPP-9, mais non celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans des modèles animaux précliniques, ainsi qu'à une altération de la fonction immunitaire *in vitro*.

On a évalué la capacité de la sitagliptine à améliorer la tolérance au glucose après une épreuve d'hyperglycémie provoquée avec du dextrose chez des souris maigres, des souris rendues obèses par leur régime alimentaire et des souris diabétiques db/db. Chez les souris maigres et les souris rendues obèses par leur régime alimentaire, la sitagliptine administrée en dose unique par voie orale a abaissé la glycémie d'une manière proportionnelle à la dose. Une diminution rapide de la glycémie a également été observée chez les souris diabétiques db/db. Le taux de GLP-1 actif était 2 à 3 fois plus élevé chez les souris maigres ayant reçu la dose maximale efficace de sitagliptine, soit 1 mg/kg. Ces résultats concordent avec l'effet antihyperglycémiant de la sitagliptine.

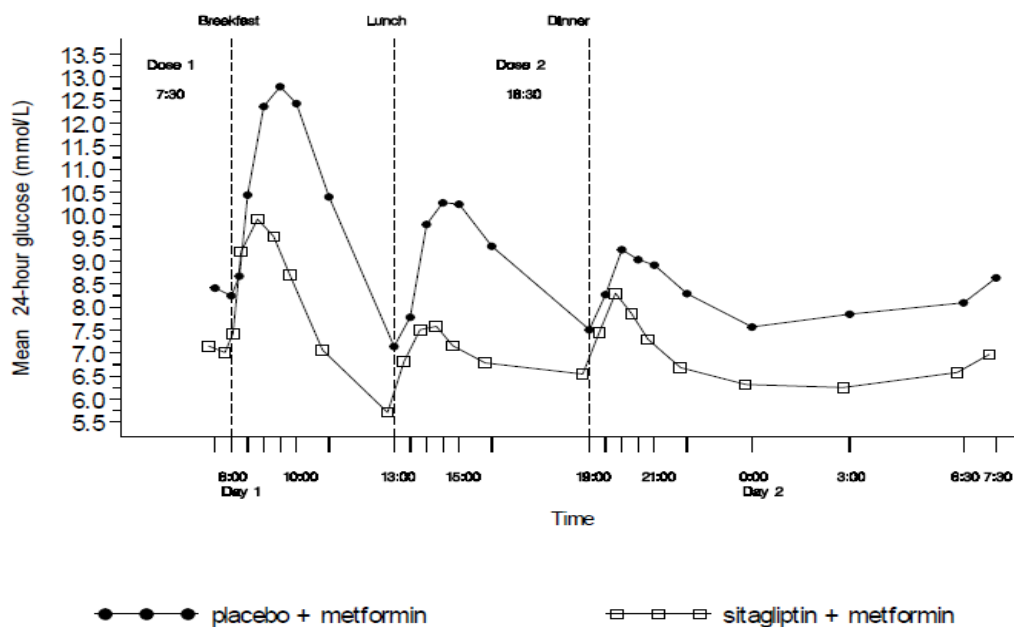
Il a été démontré que le traitement au moyen du GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 améliorerait la sensibilité des cellules bêta au glucose, stimulait la biosynthèse et la libération d'insuline, augmentait la néogenèse des cellules bêta et réduisait la mort des cellules bêta. Les effets sur la néogenèse des cellules bêta et la mort des cellules bêta n'ont pas été étudiés chez l'humain.

## 10.2 Pharmacodynamie

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration d'une dose orale unique de sitagliptine a inhibé l'activité de la DPP-4 sur une période de 24 heures. Cette inhibition a augmenté de 2 à 3 fois les taux sériques circulants des formes actives de GLP-1 et de GIP, a augmenté les taux plasmatiques d'insuline et du peptide C, a diminué la concentration de glucagon et de la glycémie à jeun, et a réduit les variations de la glycémie après une charge de glucose par voie orale ou un repas.

Dans une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate avec la metformine en monothérapie (N = 26), la surveillance de la glycémie au cours d'une journée a mis en évidence un taux de glucose significativement plus bas ( $p < 0,001$ ) chez des sujets ayant reçu la sitagliptine à 100 mg par jour (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine, comparativement aux patients ayant reçu un placebo et la metformine (voir la figure 1).

**Figure 1 – Profil glycémique sur 24 heures après un traitement de 4 semaines par la sitagliptine à 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine ou par un placebo en association avec la metformine**



Dans des études réalisées auprès de sujets en bonne santé, la sitagliptine n'a pas réduit la glycémie ou provoqué d'hypoglycémie, ce qui indique que son effet insulino-trope et son effet inhibiteur sur le glucagon sont gluco-dépendants.

**Électrophysiologie cardiaque :** dans une étude croisée avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, 79 sujets en bonne santé ont reçu une dose unique par voie orale de sitagliptine à 100 mg ou à 800 mg (8 fois la dose recommandée) ou le placebo. À la dose recommandée de 100 mg, le médicament n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QTc lors de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale ou à n'importe quel autre moment pendant l'étude. Trois heures après



l'administration de la dose de 800 mg, l'allongement maximal moyen des valeurs initiales de l'intervalle QTc corrigé par rapport au placebo était de 8,0 ms (IC à 90 % : 5,5 à 10,6). La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) de sitagliptine à la dose de 800 mg était environ 11 fois plus élevée que celle de la dose de 100 mg.

Les données électrocardiographiques recueillies au moment présumé de la concentration plasmatique maximale chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant reçu la sitagliptine à 100 mg (n = 81) ou à 200 mg (n = 63) par jour n'ont révélé aucune variation significative de l'intervalle QTc.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 10 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine chez des volontaires en bonne santé**

	$C_{max}$ nM	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ mcM•h	Clairance rénale (mL/min)	Volume de distribution (L)*
<b>Dose unique moyenne par voie orale (100 mg)</b>	950	12,4	8,52	350	198

\* Volume de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose par voie i.v.

La pharmacocinétique de la sitagliptine a été caractérisée de manière exhaustive chez des sujets en bonne santé et des patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets en bonne santé, la sitagliptine a été rapidement absorbée, atteignant sa concentration plasmatique maximale en 1 à 4 heures ( $T_{max}$  médian). L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose administrée. Après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg à des volontaires en bonne santé, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine s'établissait à 8,52 mcM•h, la  $C_{max}$  à 950 nM et la demi-vie terminale apparente ( $t_{1/2}$ ) à 12,4 heures. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté d'environ 14 % après l'administration de doses de 100 mg à l'état d'équilibre, comparativement à celle correspondant à la première dose. Les coefficients de variation intra- et intersujets pour l'ASC de la sitagliptine étaient faibles (5,8 % et 15,1 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine étaient généralement similaires chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2.

**Absorption** : la biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Puisque l'administration concomitante de sitagliptine et d'un repas riche en matières grasses n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être prise avec ou sans nourriture.

**Distribution** : le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique (100 mg) de sitagliptine par voie intraveineuse à des sujets en bonne santé est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine liée de façon réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

**Métabolisme** : la sitagliptine est principalement excrétée dans l'urine sous une forme inchangée, et la transformation métabolique est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée dans l'urine sous une forme inchangée.

Après l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au  $^{14}\text{C}$ , environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été décelés à l'état de traces et on ne s'attend pas à ce qu'ils contribuent à l'activité inhibitrice de la sitagliptine sur la DPP-4 dans le plasma. Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était la CYP3A4, avec une contribution de la CYP2C8.

**Élimination** : à la suite de l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au  $^{14}\text{C}$  à des sujets en bonne santé, environ 100 % de la radioactivité a été trouvée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine suivant l'administration. La  $t_{1/2}$  terminale apparente après l'administration d'une dose de 100 mg de sitagliptine par voie orale était d'environ 12,4 heures et la clairance rénale, d'environ 350 mL/min.

La sitagliptine est principalement éliminée par les reins et implique un processus de sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui pourrait jouer un rôle dans l'excrétion rénale de la sitagliptine. La pertinence clinique du hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est aussi un substrat de la glycoprotéine P, qui pourrait également jouer un rôle dans l'excrétion rénale de la sitagliptine. Toutefois, la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine P) n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine.

#### Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : la pharmacocinétique de la sitagliptine (dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) a été évaluée chez les enfants (âgés de 10 à 17 ans) atteints de diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC de la sitagliptine dans le plasma, ajustée en fonction de la dose, était environ 18 % inférieure à celle des patients adultes atteints de diabète de type 2 avec une dose de 100 mg.

Aucune étude n'a été menée avec la sitagliptine chez des enfants de moins de 10 ans.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

- **Personnes âgées** : l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II. Les concentrations plasmatiques de sitagliptine étaient environ 19 % plus élevées chez les sujets âgés (65 à 80 ans) que les sujets plus jeunes.
- **Sexe** : le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après une analyse des données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II.
- **Origine ethnique** : la race n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après une analyse des données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II auxquelles ont pris part des sujets

hispaniques, asiatiques, de race blanche et de race noire.

- **Insuffisance hépatique** : chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade de Child-Pugh compris entre 7 et 9), l'ASC et la  $C_{\max}$  moyennes de la sitagliptine ont augmenté d'environ 21 % (IC à 90 % : 1 % à 46 %) et 13 % (IC à 90 % : -9 % à 42 %), respectivement, par rapport à des témoins appariés en bonne santé, après l'administration d'une dose unique de 100 mg de sitagliptine.
- **Insuffisance rénale** : une étude ouverte à dose unique a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des sujets présentant une insuffisance rénale chronique à divers degrés, comparativement à des témoins normaux en bonne santé. La population de l'étude comprenait des sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée et grave, ainsi que des sujets présentant une IRST sous hémodialyse. En outre, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (y compris d'IRT) ont été évalués au moyen d'analyses pharmacocinétiques de population. L'ASC plasmatique de la sitagliptine chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ( $DFGe \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ( $DFGe \geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) était environ 1,2 à 1,6 fois plus élevée, respectivement, que celle chez les témoins normaux en bonne santé. Ces augmentations n'étant pas jugées significatives sur le plan clinique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ( $DFGe \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  à  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) et environ quatre fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ( $DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), y compris chez ceux présentant une IRT sous hémodialyse, que celle des témoins normaux en bonne santé.

Pour atteindre des concentrations plasmatiques de sitagliptine comparables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, on recommande d'administrer des doses plus faibles chez les patients dont le  $DFGe$  est  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , y compris chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave et chez ceux présentant une IRST sous hémodialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservez à la température ambiante (15 à 30 °C) dans un contenant hermétique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

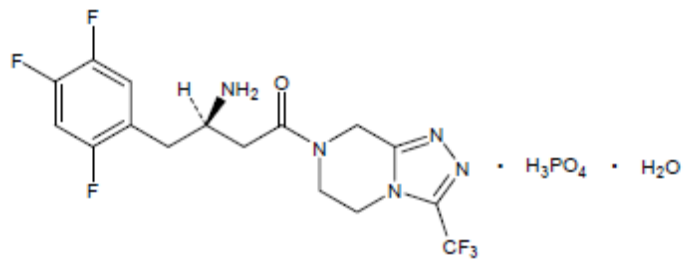
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : phosphate de sitagliptine monohydraté

Nom chimique : 7-[(3R)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl) butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo [4,3-a] phosphate de pyrazine (1,1) monohydraté

Formule moléculaire :  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$  Masse moléculaire : 523,32 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le phosphate de sitagliptine monohydraté est une poudre blanche ou blanc cassé non hygroscopique. Il est soluble dans l'eau et dans le N,N-diméthyl formamide; il est légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol, l'acétone et l'acétonitrile, et insoluble dans l'isopropanol et l'acétate d'isopropylique.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Monothérapie

##### Étude contrôlée par placebo

**Tableau 11 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P023	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Placebo ou sitagliptine à 100 mg ou à 200 mg une fois par jour Administration orale quotidienne 18 semaines	521	55,1 ans (27 à 76)	Hommes : 283 Femmes : 238
P021	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Placebo ou sitagliptine à 100 mg ou à 200 mg une fois par jour Administration orale quotidienne 24 semaines	741	54,2 ans (18 à 75)	Hommes : 383 Femmes : 358

Au total, 1 262 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à deux études menées à double insu et contrôlées par placebo, l'une de 18 semaines et l'autre, de 24 semaines, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine en monothérapie. Les patients dont le contrôle glycémique n'était pas adéquat (taux d'HbA<sub>1c</sub> de 7 % à 10 %) ont été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine (100 ou 200 mg) ou le placebo une fois par jour.

Le traitement par la sitagliptine à 100 mg par jour a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (voir le tableau 12). L'amélioration du taux d'HbA<sub>1c</sub> observée avec la sitagliptine, comparativement au placebo, n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, la race, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant ou les valeurs initiales de l'IMC. Les patients dont le diagnostic de diabète était plus récent (moins de trois ans) et ceux qui présentaient un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> plus élevé ont présenté des baisses plus importantes du taux d'HbA<sub>1c</sub>. Dans l'ensemble, la dose quotidienne de 200 mg n'a pas procuré une baisse plus importante de la glycémie que la dose quotidienne de 100 mg. L'effet de la sitagliptine sur les paramètres lipidiques était semblable à celui du placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté avec la sitagliptine par rapport au départ (perte de poids moyenne de 0,6 kg dans l'étude de 18 semaines et de 0,2 kg dans l'étude de 24 semaines). Les

patients sous placebo ont perdu plus de poids (perte de poids moyenne de 0,7 kg dans l'étude de 18 semaines et de 1,1 kg dans l'étude de 24 semaines) que ceux sous sitagliptine.

**Tableau 12 – Paramètres glycémiques chez les patients atteints de diabète de type 2 dans les études contrôlées par placebo de 18 semaines et de 24 semaines portant sur la sitagliptine<sup>†</sup>**

	Étude de 18 semaines		Étude de 24 semaines	
	Sitagliptine 100 mg	Placebo	Sitagliptine 100 mg	Placebo
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	N = 193	N = 103	N = 229	N = 244
Valeurs initiales (moyenne)	8,0	8,1	8,0	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,5	0,1	-0,6	0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,6 <sup>§</sup>		-0,8 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	69 <sup>§</sup> (35,8 %)	16 (15,5 %)	93 <sup>§</sup> (40,6 %)	41 (16,8 %)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	N = 201	N = 107	N = 234	N = 247
Valeurs initiales (moyenne)	10,0	10,2	9,5	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7	0,4	-0,7	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,1 <sup>§</sup>		-1,0 <sup>§</sup>	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	S. O.	S. O.	N = 201	N = 204
Valeurs initiales (moyenne)			14,3	15,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )			-2,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )			-2,6 <sup>§</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

N. D. : Données non disponibles.

### Étude contrôlée par comparateur actif (metformine)

**Tableau 13 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P049	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par	Sitagliptine à 100 mg jour ou metformine à 500 mg/	1 050	56,0 ans (20 à 78)	Hommes : 484 Femmes :

	comparateur actif	jour et ajusté à 1 500 à 2 000 mg/jour Orale 24 semaines			566
--	-------------------	----------------------------------------------------------------------	--	--	-----

L'efficacité de la sitagliptine a été comparée avec celle de la metformine dans un essai de 24 semaines contrôlé par la metformine, mené à double insu chez des patients atteints de diabète de type 2, dont la glycémie n'était pas contrôlée de façon adéquate avec un régime alimentaire et l'exercice et qui ne recevaient aucun traitement antihyperglycémiant (interruption du traitement depuis au moins quatre mois). Dans le cadre de cette étude, les patients qui présentaient un taux d'HbA<sub>1c</sub> entre 6,5 % et 9,0 % ont été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine à 100 mg par jour (n = 528) ou la metformine (n = 522) pendant 24 semaines. Les patients sous metformine ont reçu une dose initiale de 500 mg/jour, puis la dose a été augmentée jusqu'à 1 500-2 000 mg/jour sur une période maximale de 5 semaines, selon leur tolérance au médicament. Après la période d'ajustement posologique, la dose moyenne de metformine était d'environ 1 900 mg/jour. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie à jeun comptaient parmi les paramètres glycémiques évalués.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration statistiquement significative du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 24 semaines, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> était de 0,43 % avec la sitagliptine à 100 mg par jour et de 0,57 % avec la metformine par rapport au départ dans l'analyse sur la population évaluable selon le protocole.

La réduction de la glycémie à jeun était de 0,64 mmol/L avec la sitagliptine et de 1,08 mmol/L avec la metformine. Le poids corporel a diminué par rapport au départ dans les deux groupes de traitement (sitagliptine : -0,6 kg; metformine : -1,9 kg).

### Sitagliptine en association avec la metformine

#### Étude contrôlée par placebo

**Tableau 14 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
PO20	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg 1 fois par jour + ≥ 1 500 mg/jour de metformine ou Placebo + metformine à ≥ 1 500 mg/jour Orale 24 semaines	701	54,5 ans (19 à 78)	Hommes : 400 Femmes : 301

Au total, 701 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 24 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la metformine. Tous les patients ont commencé à prendre de la metformine en monothérapie, la dose de metformine ayant été augmentée jusqu'à un minimum de 1 500 mg par jour. Les patients ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine à 100 mg ou le placebo une fois par jour, en plus de leur traitement par la metformine. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique ont été exclus de cette étude.

Le tableau 15 présente les paramètres glycémiques et le poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec la metformine.

**Tableau 15 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec la metformine<sup>†</sup>**

	<b>Sitagliptine à 100 mg + metformine</b>	<b>Placebo + Metformine</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 453</b>	<b>N = 224</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,0	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7	-0,0
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	213 (47,0 %)	41 (18,3 %)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 454</b>	<b>N = 226</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,4	9,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,9	0,5
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,4 <sup>§</sup>	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>N = 387</b>	<b>N = 182</b>
Valeurs initiales (moyenne)	15,3	15,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-3,4	-0,6
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-2,8 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)*</b>	<b>N = 399</b>	<b>N = 169</b>
Valeurs initiales (moyenne)	86,9	87,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7	-0,6
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,1 <sup>¶</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

<sup>§</sup> p < 0,001, comparativement à l'association placebo + metformine.

\* Tous les patients tels que traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours.

<sup>¶</sup> Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport à l'association placebo + metformine.



Étude contrôlée par un comparateur actif (sulfonylurée)

**Tableau 16 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P024	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif	Sitagliptine à 100 mg/jour + metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour ou glipizide à 5-20 mg/jour + metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour Orale 52 semaines	1 172	Hommes 23 à 79 Femmes 22 à 78	Hommes : 694 Femmes : 478

Le maintien à long terme de l'effet a été évalué dans un essai de 52 semaines, à double insu et contrôlé par le glipizide, mené auprès de patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine en monothérapie à une posologie  $\geq 1\ 500$  mg/jour. Dans cette étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir en plus soit la sitagliptine à 100 mg par jour (n = 588), soit le glipizide (n = 584) pendant 52 semaines. Les patients du groupe glipizide ont reçu une posologie initiale de 5 mg/jour qui a été par la suite augmentée à la discrétion de l'investigateur, afin d'obtenir une glycémie à jeun cible de 6,1 mmol/L, sans épisode d'hypoglycémie importante, pendant les 18 semaines suivantes. Une posologie maximale de 20 mg/jour était permise afin d'optimiser le contrôle glycémique. Par la suite, la dose du glipizide devait demeurer constante. La dose quotidienne moyenne du glipizide après la période d'ajustement posologique était de 10,3 mg.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration statistiquement significative du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 52 semaines, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à la valeur initiale était de 0,67 % avec la sitagliptine à 100 mg par jour et de 0,67 % avec le glipizide, confirmant ainsi la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide. La réduction de la glycémie à jeun était de 0,6 mmol/L avec la sitagliptine et de 0,4 mmol/L avec le glipizide. Dans cette étude, le rapport pro-insuline:insuline, un marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération d'insuline, a été amélioré avec la sitagliptine par rapport au glipizide. Le taux d'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (4,9 %) était significativement plus faible que celui du groupe glipizide (32,0 %). Les patients sous sitagliptine ont présenté une réduction moyenne significative du poids corporel par rapport au poids initial, comparativement à un gain de poids significatif chez les patients sous glipizide (-1,5 kg p/r à +1,1 kg).

## La sitagliptine comme traitement d'appoint

### Traitement d'appoint à la metformine et au glimépiride

**Tableau 17 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P035	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine 100 mg/jour + glimépiride à $\geq 4$ mg/jour en association avec la metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour ou Placebo + glimépiride à $\geq 4$ mg/jour en association avec la metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour Orale 24 semaines	229	58,0 ans (33 à 75)	Hommes : 120 Femmes : 109

Dans une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour (n = 116), comparativement à un placebo (n = 113), 229 patients étaient traités au moyen du glimépiride ( $\geq 4$  mg par jour) en association avec la metformine ( $\geq 1\ 500$  mg par jour); les résultats relatifs aux paramètres glycémiques, y compris le taux d'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie à jeun, sont présentés ci-dessous.

Comparativement au placebo, l'administration concomitante de sitagliptine, de glimépiride et de metformine a entraîné une réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (voir le tableau 18). La réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était généralement plus importante, comparativement au placebo, chez les patients qui présentaient un taux d'HbA<sub>1c</sub> initial plus élevé. On a observé une légère augmentation du poids corporel (0,4 kg) chez les patients traités par la sitagliptine, comparativement à ceux sous placebo qui présentaient une diminution significative du poids corporel (-0,7 kg).

**Tableau 18 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine comme traitement d’appoint à la metformine en association avec le glimépiride\***

	Sitagliptine à 100 mg + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 105</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,27	8,28
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,59	0,30
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,89 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d’HbA <sub>1c</sub> < 7 %	26 (22,6)	1 (1,0)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 109</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,95	9,93
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,43	0,72
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,15 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)*</b>	<b>N = 102</b>	<b>N = 74</b>
Valeurs initiales (moyenne)	86,5	84,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	0,4	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	1,1 <sup>††</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l’intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d’un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

\* Tous les patients tels que traités, à l’exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours.

<sup>††</sup> p = 0,007, comparativement au placebo.

#### Traitement d’appoint à l’insuline (avec ou sans metformine)

**Tableau 19 – Résumé de la méthodologie de l’étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l’étude	Méthodologie de l’essai	Posologie, voie d’administration et durée	Sujets de l’étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P051	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg/jour + dose stable d’insuline (seule ou en association avec la	641	57,8 ans (25 à 82)	Hommes : 326 Femmes : 315

		metformine à ≥ 1 500 mg/jour) ou placebo + dose stable d'insuline (seule ou en association avec la metformine à ≥ 1 500 mg/jour) pendant 24 semaines			
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

Un total de 641 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à une étude de 24 semaines contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire, qui visait à évaluer l'efficacité de la sitagliptine comme traitement d'appoint à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine). Les patients dont le taux d'HbA<sub>1c</sub> se situait entre 7,5 % et 11,0 % au moyen d'un traitement stable associant l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire avec ou sans metformine (≥ 1 500 mg par jour) ont été répartis au hasard pour recevoir 100 mg de sitagliptine ou le placebo une fois par jour, en plus de leur traitement de base. Les patients qui utilisaient des insulines prandiales à courte durée d'action ou à action rapide qui ne faisaient pas partie d'une préparation d'insuline prémélangée ou qui étaient administrées au moyen d'une pompe à insuline n'étaient pas inscrits à l'étude. Les paramètres glycémiques mesurés comprenaient le taux d'HbA<sub>1c</sub>, la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale (2 heures).

En association avec l'insuline (chez les patients qui prenaient de la metformine et ceux qui n'en prenaient pas), la sitagliptine a entraîné une amélioration significative du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (voir le tableau 20). Aucune différence significative du poids corporel n'a été signalée entre les groupes sitagliptine et placebo.

**Tableau 20 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine<sup>†</sup>)**

	Sitagliptine à 100 mg + insuline (+/- metformine)	Placebo + Insuline (+/- metformine)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 305</b>	<b>N = 312</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,6	-0,0
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡,§</sup> )	-0,6 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	39 (12,8)	16 (5,1)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 310</b>	<b>N = 313</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,7	9,8

	Sitagliptine à 100 mg + insuline (+/- metformine)	Placebo + Insuline (+/- metformine)
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,0	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,8	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>N = 240</b>	<b>N = 257</b>
Valeurs initiales (moyenne)	16,0	16,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,7	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-2,0 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)<sup>¶</sup></b>	<b>N = 266</b>	<b>N = 266</b>
Valeurs initiales (moyenne)	86,6	87,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	0,1	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	0,0 <sup>#</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement par la metformine à la visite 1 (oui p/r à non), d'une insulinothérapie à la visite 1 (une insuline prémélangée p/r à une insuline non prémélangée [action prolongée ou intermédiaire]) et des valeurs initiales.

<sup>§</sup> Le traitement par l'action réciproque de strate d'insuline n'était pas significatif ( $p > 0,10$ ) dans la strate sous metformine ni dans la strate sous insuline.

<sup>¶</sup>  $p < 0,001$  comparativement au placebo.

<sup>¶</sup> Tous les patients tels que traités, à l'exclusion des données suivant l'administration d'un traitement glycémique de secours.

<sup>#</sup> Résultats statistiquement non significatifs ( $p \geq 0,05$ ) par rapport au placebo.

**Tableau 21 – Paramètres glycémiques à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine comme traitement d'appoint à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine<sup>†</sup>)**

	Sitagliptine 100 mg + insuline	Placebo + insuline	Sitagliptine 100 mg + insuline + metformine	Placebo + insuline + metformine
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 82</b>	<b>N = 83</b>	<b>N = 223</b>	<b>N = 229</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,8	8,7	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,6	0,1	-0,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7 <sup>§</sup>		-0,5 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	7 (8,5)	4 (4,8)	32 (14,3)	12 (5,2)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 85</b>	<b>N = 84</b>	<b>N = 225</b>	<b>N = 229</b>
Valeurs initiales (moyenne)	10,1	10,5	9,6	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,7	-0,3	-1,2	-0,2

	Sitagliptine 100 mg + insuline	Placebo + insuline	Sitagliptine 100 mg + insuline + metformine	Placebo + insuline + metformine
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡)	-0,3 <sup>§</sup>		-1,0 <sup>¶</sup>	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>N = 58</b>	<b>N = 68</b>	<b>N = 182</b>	<b>N = 189</b>
Valeurs initiales (moyenne)	17,9	18,0	15,6	15,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée‡)	-1,0	0,3	-2,2	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡)	-1,3 <sup>#</sup>		-2,2 <sup>¶</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'une insulinothérapie (une insuline prémélangée p/r à une insuline non prémélangée [action prolongée ou intermédiaire]) à la visite 1 et des valeurs initiales.

<sup>¶</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

<sup>§</sup> Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport au placebo.

<sup>#</sup> p = 0,037, comparativement au placebo.

#### Traitement d'appoint à la pioglitazone

**Tableau 22 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P019	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg/jour + 30 ou 45 mg/jour de pioglitazone ou Placebo + 30 ou 45 mg/jour pioglitazone Orale 24 semaines	353	56,2 ans (24 à 87)	Hommes : 196 Femmes : 157

Au total, 353 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la pioglitazone. Tous les patients prenaient de la pioglitazone en monothérapie à une dose de 30 à 45 mg par jour. Les patients ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine à 100 mg ou le placebo une fois par jour, en plus de leur traitement par la metformine. Le taux d'HbA<sub>1c</sub> et la glycémie à jeun comptaient parmi les paramètres glycémiques évalués.

En association avec la pioglitazone, la sitagliptine a entraîné une amélioration significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la glycémie à jeun comparativement au placebo (voir le tableau 23). L'amélioration du taux d'HbA<sub>1c</sub> n'était pas influencée par le taux initial d'HbA<sub>1c</sub>, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant, le sexe, l'âge, la race, les valeurs initiales de l'IMC, le temps écoulé depuis le diagnostic de diabète, la présence d'un syndrome métabolique (selon les critères du NCEP) et les

indices standard de résistance à l'insuline (HOMA-IR) ou de sécrétion de l'insuline (HOMA-β). Le traitement par la sitagliptine n'a pas entraîné d'augmentation significative du poids corporel par rapport aux valeurs initiales comparativement au placebo.

**Tableau 23 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec la pioglitazone<sup>†</sup>**

	<b>Sitagliptine 100 mg + pioglitazone</b>	<b>Placebo + pioglitazone</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 163</b>	<b>N = 174</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,1	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,9	-0,2
Différence par rapport à la pioglitazone seule (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	74 (45,4 %)	40 (23,0 %)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 163</b>	<b>N = 174</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,3	9,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,9	0,1
Différence par rapport à la pioglitazone seule (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,0 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)*</b>	<b>N = 133</b>	<b>N = 136</b>
Valeurs initiales (moyenne)	90,0	85,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	1,8	1,5
Différence par rapport à la pioglitazone seule (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	0,2 <sup>¶</sup>	

<sup>†</sup> Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

<sup>§</sup> p < 0,001, comparativement à l'association placebo + pioglitazone.

\* Tous les patients tels que traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours.

<sup>¶</sup> Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport à l'association placebo + pioglitazone.

Traitement d'appoint à la pioglitazone et à la metformine :

**Tableau 24 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P128	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg/jour + pioglitazone à ≥ 30 mg/jour + metformine à ≥ 1 500 mg/jour ou Placebo + pioglitazone ≥ 30 mg/jour + metformine à ≥ 1 500 mg/jour Orale 26 semaines	313	56,1 (22 à 78)	Hommes : 195 Femmes : 118

Au total, 313 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 26 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la pioglitazone et la metformine. Des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate avec une dose stable de pioglitazone (30 ou 45 mg par jour) et de metformine (au moins 1 500 mg par jour) ont été répartis au hasard pour recevoir 100 mg de sitagliptine ou le placebo, une fois par jour, en plus de leur traitement actuel.

Administrée en association avec la pioglitazone et la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au traitement associant le placebo, la pioglitazone et la metformine (voir le tableau 25). En général, les traitements n'ont eu aucune influence sur les taux sériques de lipides. La variation du poids corporel n'était pas significative entre la sitagliptine et le placebo.

**Tableau 25 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 26 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine comme traitement d'appoint à la pioglitazone en association avec la metformine<sup>†</sup>**

	Sitagliptine 100 mg + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine	Placebo + pioglitazone à 30 ou 45 mg + metformine
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N = 152</b>	<b>N = 153</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,8	8,6



	Sitagliptine 100 mg + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine	Placebo + pioglitazone à 30 ou 45 mg + metformine
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,2	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7 <sup>§</sup>	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> < 7 %	38 (25,0)	15 (9,8)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N = 155</b>	<b>N = 153</b>
Valeurs initiales (moyenne)	10,0	9,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,1	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,0 <sup>§</sup>	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>N = 141</b>	<b>N = 135</b>
Valeurs initiales (moyenne)	15,3	14,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-3,0	-0,8
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-2,2 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)<sup>¶</sup></b>	<b>N = 146</b>	<b>N = 128</b>
Valeurs initiales (moyenne)	81,4	82,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	1,3	1,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	0,1 <sup>¶</sup>	

<sup>†</sup> Ensemble d'analyse intégral (analyse selon l'intention de traiter).

<sup>‡</sup> Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction des valeurs initiales.

<sup>§</sup> p < 0,001 comparativement au placebo.

<sup>¶</sup> Tous les patients tels que traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours.

<sup>¶</sup> Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport au placebo.

### **Étude au sein d'une population particulière**

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

**Tableau 26 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P063	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 25 ou 50 mg/jour Glipizide à 2,5 mg à ≥ 20 mg/jour Orale 54 semaines	423	64,2 ans (33 à 89)	Hommes : 253 Femmes : 170

Une étude visant à comparer la sitagliptine à 25 mg ou à 50 mg une fois par jour avec le glipizide à

2,5-20 mg/jour a été menée auprès de patients présentant une insuffisance rénale modérée à grave. Dans cette étude, 277 patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont été inclus dans la population évaluable selon le protocole (135 patients sous sitagliptine : modérée [n = 98], grave [n = 37]; 142 patients sous glipizide : modérée [n = 106], grave [n = 36]).

Après 54 semaines, la réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub>, comparativement à la valeur initiale, était de 0,76 % avec la sitagliptine et de 0,64 % avec le glipizide (analyse selon le protocole). Dans cette étude, les profils d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine à 25 mg ou à 50 mg une fois par jour étaient généralement comparables à ceux observés dans d'autres études portant sur la monothérapie chez les patients dont la fonction rénale est normale. Le taux d'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (6,2 %) était significativement plus faible que celui du groupe glipizide (17,0 %).

Une autre étude visant à comparer la sitagliptine à 25 mg une fois par jour avec le glipizide à 2,5-20 mg/jour a été menée auprès de 129 patients atteints d'IRST qui étaient sous dialyse (64 patients sous la sitagliptine et 65 sous glipizide).

**Tableau 27 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P073	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine 25 mg/jour Glipizide à raison de 2,5 à 20 mg/jour par voie orale 54 semaines	129	59,5 ans (38 à 83)	Hommes : 77 Femmes : 52

Après 54 semaines, la réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub>, comparativement à la valeur initiale, était de 0,72 % avec la sitagliptine et de 0,87 % avec le glipizide. Dans cette étude, les profils d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine à 25 mg une fois par jour étaient généralement comparables à ceux observés dans d'autres études portant sur la monothérapie chez les patients dont la fonction rénale est normale. Le taux d'hypoglycémie n'était pas significativement différent entre les groupes de traitement (sitagliptine : 6,3 %; glipizide : 10,8 %).

Dans une étude regroupant 91 patients atteints de diabète de type 2 atteints d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 mL/min), les profils d'innocuité et de tolérabilité de la sitagliptine administrée à 25 mg ou à 50 mg une fois par jour ont été généralement semblables à ceux observés avec le placebo.

**Tableau 28 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)
P028	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et contrôlée par témoin actif	Sitagliptine à 25 ou 50 mg/jour Placebo pendant 12 semaines, suivi du glipizide à raison de 2,5 à 20 mg/jour pendant 42 semaines Orale 54 semaines	91	67,9 ans (41 à 92)

### Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire

L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) était une étude multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo et axée sur des événements cliniques, menée chez des patients atteints de diabète de type 2 (taux d'HbA<sub>1c</sub> ≥ 6,5 % à 8,0 %) et d'une maladie vasculaire avérée (coronaropathie, maladie cérébrovasculaire ischémique, athérosclérose périphérique). L'étude a été réalisée auprès de 14 671 patients (population en intention de traiter), dont 70,7 % étaient des hommes et 29,3 % étaient des femmes. En plus du traitement standard visant à l'atteinte des cibles à l'égard du taux d'HbA<sub>1c</sub> et des facteurs de risque CV à l'échelle régionale, 7 332 patients ont reçu la sitagliptine à 100 mg par jour (ou 50 mg par jour si le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] au début de l'étude était égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et inférieur à 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 7 339 patients ont reçu un placebo. La durée médiane du traitement était de 31 mois et la durée médiane du suivi, de 36 mois. Les patients dont le DFGe était inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'étaient pas admissibles à l'étude. Au sein de la population de l'étude, on comptait 10 863 patients atteints d'une coronaropathie, 3 588 patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire, 2 433 patients atteints d'une artériopathie périphérique, 2 643 patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (373 d'entre eux ayant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou plus selon la classification de la New York Heart Association [NYHA]), 2 004 patients avaient 75 ans ou plus et 3 324 patients présentaient une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Le paramètre cardiovasculaire principal était un paramètre composé qui regroupait la survenue du premier des cas suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation en raison d'un angor instable. Les paramètres cardiovasculaires secondaires comprenaient un paramètre composé qui regroupait la survenue du premier des cas de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal ou d'AVC non fatal, ainsi que la survenue du premier cas des paramètres CV indépendants suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde (fatal ou non), AVC (fatal ou non), hospitalisation en raison d'un angor instable, hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque ou décès (toutes causes confondues). Un paramètre composé qui regroupait la survenue du premier cas de décès en raison

d'une insuffisance cardiaque ou d'une hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque congestive a également été évalué.

Lorsqu'ajoutée au traitement standard, la sitagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès, ni d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque, comparativement au traitement standard sans sitagliptine, chez les patients atteints de diabète de type 2. Aucun des paramètres n'a montré la supériorité de la sitagliptine par rapport au placebo (voir le tableau 29).

**Tableau 29 – Fréquence des paramètres cardiovasculaires composés et des principaux paramètres secondaires répertoriés à la fin de la période de suivi (population en intention de traiter)**

	Sitagliptine (N = 7 332)		Placebo (N = 7 339)		Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p <sup>†</sup>
	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidence par 100 années- patients*	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidence par 100 années- patients*		
<b>Paramètre d'évaluation principal composé</b> (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal ou hospitalisation en raison d'un angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89 à 1,08)	< 0,001
<b>Paramètre d'évaluation secondaire composé</b> (décès d'origine CV, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89 à 1,10)	< 0,001
<b>Paramètre d'évaluation secondaire</b>						
Décès d'origine CV	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89 à 1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (fatal ou non)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81 à 1,11)	0,487
AVC (fatal ou non)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79 à 1,19)	0,760
Hospitalisation en raison d'un angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70 à 1,16)	0,419
Décès (toutes causes confondues)	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 à 1,14)	0,875
Hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 à 1,20)	0,983
Décès en raison d'une insuffisance cardiaque ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	237 (3,2)	1,1	240 (3,3)	1,1	0,99 (0,83 à 1,18)	0,909

\* Le taux d'incidence par 100 années-patients est calculé selon la formule suivante :  $100 \times (\text{nombre total de patients ayant présenté au moins un événement pendant la période d'exposition admissible/durée totale de la période de suivi [exprimée en nombre d'années-patients]})$ .

† Selon le modèle de Cox avec stratification par région. Pour les paramètres composés, les valeurs de p correspondent aux résultats d'un test de non-infériorité visant à montrer que le risque relatif est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres, les valeurs de p correspondent aux résultats d'un test évaluant les différences quant au risque relatif.

‡ Le paramètre « hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque » a été ajusté pour tenir compte des antécédents d'insuffisance cardiaque au début de l'étude.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec répartition aléatoire, à dose unique et à double insu a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 21 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. La vitesse et le degré d'absorption de la sitagliptine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 100 mg) d'APO-SITAGLIPTIN (sitagliptine) à 100 mg (Apotex Inc.) et de Januvia® (sitagliptine) à 100 mg (Merck Canada Inc.).

Sitagliptine (1 x 100 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	3 964,15 3 988,82 (10,4)	3 853,87 3 933,59 (17,2)	102,9	96,5 à 109,6
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	4 019,86 4 044,26 (10,3)	3 905,84 3 987,37 (17,3)	102,9	96,6 à 109,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	421,52 430,88 (22,6)	387,50 407,62 (29,1)	108,8	100,1 à 118,2
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,75 (53,4)	2,69 (61,1)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	11,03 (9,9)	11,06 (9,9)		
* APO-SITAGLIPTIN (sitagliptine) en comprimés à 100 mg (Apotex Inc.)				
† Les comprimés Januvia® (sitagliptine) à 100 mg (Merck Canada Inc.) ont été achetés au Canada.				
# Pour la séquence du traitement non équilibré, les résultats sont basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).				
§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

La DL<sub>50</sub> approximative de la sitagliptine administrée par voie orale à des rats est supérieure à 3 000 mg/kg (dose maximale évaluée). Cette dose correspond à ≥ 200 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez la souris, la DL<sub>50</sub> approximative de la sitagliptine administrée par voie orale est de 4 000 mg/kg. Cette dose correspond à > 385 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte.

#### Toxicité chronique

La toxicité potentielle de la sitagliptine a été évaluée dans une série d'études portant sur la toxicité de doses répétées, pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines chez le chien et jusqu'à 27 semaines chez le rat. Chez les chiens ayant reçu des doses orales de sitagliptine de 2, de 10 et de 50 mg/kg/jour, la dose sans effet était de 10 mg/kg/jour (jusqu'à 6 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Les signes physiques reliés au traitement observés dans le groupe ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour comprenaient les suivants : respiration gueule ouverte, salivation, vomissements spumeux blanchâtres, ataxie, tremblements, baisse de l'activité et posture voûtée. Ces signes ont été transitoires, d'intensité légère, et de fréquence décroissante durant le cours de l'étude. Une dégénérescence musculosquelettique très légère ou légère a également été mise en évidence histologiquement dans les études de toxicité de 14 et de 27 semaines à la dose de 50 mg/kg/jour. Toutefois, aucune dégénérescence musculosquelettique n'a été observée dans l'étude de toxicité de 53 semaines, indiquant l'absence de reproductibilité ou d'évolution de ce changement avec une durée plus prolongée du traitement. Avec la dose de 50 mg/kg/jour, les valeurs de l'exposition systémique chez le chien ont été 26 fois supérieures à celles de l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez le rat, la sitagliptine a été administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (jusqu'à 23 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte) sans qu'une toxicité significative ait été observée. Le seul effet relié au médicament observé a été la salivation après l'administration, sans doute associée à la faible palatabilité du médicament, aux doses de 60 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour.

Les modifications reliées au traitement observées chez l'animal ne laissent pas entrevoir de répercussions cliniques aux doses thérapeutiques recommandées chez l'humain.

#### Cancérogénicité

Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été menée chez des rats mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 150 et de 500 mg/kg/jour. Chez les animaux ayant reçu la dose élevée, on a observé une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les mâles et de carcinomes hépatiques chez les femelles. Cette dose chez le rat correspond à environ 58 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Cette dose a été associée à une hépatotoxicité chez le rat. La dose sans effet toxique sur

l'induction d'une néoplasie hépatique était de 150 mg/kg/jour, soit environ 19 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 100 mg. Puisque l'hépatotoxicité s'est révélée en corrélation avec l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à la toxicité hépatique chronique associée à cette dose élevée. La signification clinique de ces résultats chez l'humain est inconnue.

Une étude de deux ans sur la cancérogénicité a été menée chez des souris mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 125, de 250 et de 500 mg/kg/jour. La sitagliptine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs, tous organes confondus, chez la souris à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 68 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte).

#### **Génotoxicité :**

La sitagliptine n'a pas entraîné d'effet mutagène ou clastogène lors d'une série d'études de toxicologie génétique, y compris l'épreuve d'Ames sur des bactéries (épreuve de mutagenèse microbienne), l'épreuve d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de hamster chinois, l'épreuve d'anomalies cytogénétiques *in vitro* utilisant également des cellules ovariennes de hamster chinois, une épreuve *in vitro* par élution alcaline sur brins d'ADN dans des hépatocytes de rats (une épreuve qui mesure la capacité du composé à induire des cassures sur des brins uniques d'ADN) et une épreuve du micronoyau *in vivo*.

#### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fécondité de rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte) avant et pendant la période d'accouplement.

La sitagliptine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg, ni chez le lapin à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg, administrées pendant l'organogenèse (jusqu'à 32 et 22 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Une légère augmentation de l'incidence des malformations costales fœtales reliée au traitement (côtes ondulées, hypoplasiques ou manquantes) a été observée parmi la progéniture de rats ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg/jour (environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). La concentration sans effet toxique sur le développement était de 250 mg/kg/jour (32 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Des baisses du poids corporel moyen présevrage reliées au traitement ont été observées chez les animaux des deux sexes; un gain pondéral post-sevrage a été observé parmi la progéniture mâle des rates ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE**

1. JANUVIA®; sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) en comprimés à 25, 50 et 100 mg, numéro de contrôle de la présentation : 242950, monographie de produit, Merck Canada Inc. Date de révision : 27 juillet 2021.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### <sup>Pr</sup>APO-SITAGLIPTIN

#### Comprimés de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)

Lisez attentivement ce qui suit avant de prendre **APO-SITAGLIPTIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-SITAGLIPTIN**.

#### Pour quoi APO-SITAGLIPTIN est-il utilisé?

- APO-SITAGLIPTIN est utilisé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes présentant un diabète de type 2 : seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine;
- en association avec la metformine;
- en association avec la metformine et une sulfonylurée (par. exemple. le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride);
- en association avec l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire (avec ou sans metformine);
- en association avec la pioglitazone (avec ou sans metformine).

#### Comment APO-SITAGLIPTIN agit-il?

APO-SITAGLIPTIN contient de la sitagliptine, un ingrédient médicinal qui fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4). APO-SITAGLIPTIN contribue à améliorer le taux d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, surtout après un repas. APO-SITAGLIPTIN aide aussi à diminuer la quantité de sucre fabriqué par l'organisme. APO-SITAGLIPTIN est peu susceptible d'entraîner une hypoglycémie (un faible taux de sucre dans le sang).

#### Quels sont les ingrédients APO-SITAGLIPTIN?

Ingrédients médicinaux: phosphate de sitagliptine monohydraté.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, phosphate dicalcique anhydre, stéarate de magnésium et talc. La pellicule d'enrobage contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et polyéthylène glycol.



**APO-SITAGLIPTIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 25 mg, 50 mg, 100 mg.

**Ne prenez pas APO-SITAGLIPTIN si :**

- vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine ou à tout autre ingrédient d'APO-SITAGLIPTIN.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-SITAGLIPTIN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas);
- si vous présentez des facteurs de risque de pancréatite comme :
  - des calculs biliaires (particules solides qui se forment dans la vésicule biliaire),
  - des antécédents d'alcoolisme,
  - un taux élevé de triglycérides;
- si vous souffrez de diabète de type 1;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert d'une acidocétose diabétique (une accumulation de corps cétoniques dans le sang ou l'urine);
- si vous avez ou avez eu des problèmes de rein;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez subi une greffe d'organe;
- si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir; APO-SITAGLIPTIN n'est pas recommandé pendant la grossesse;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. On ne sait pas si APO-SITAGLIPTIN est excrété dans le lait maternel.

**Autres mises en garde à connaître**

**Réactions cutanées graves et pancréatite :**

- **APO-SITAGLIPTIN peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :**
  - **Pancréatite** (inflammation du pancréas) pouvant être grave et entraîner la mort.
  - **Réactions cutanées graves** appelées **syndrome de Stevens-Johnson** et **pemphigoïde bulleuse**. Ces réactions peuvent se manifester après l'administration de la première dose du médicament ou au cours des trois premiers mois du traitement au moyen d'APO-SITAGLIPTIN.

Voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

### **Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :**

L'administration d'APO-SITAGLIPTIN conjointement avec la metformine et une sulfonylurée ou avec l'insuline (avec ou sans metformine) peut provoquer une **hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang). Une réduction de la dose de sulfonylurée ou d'insuline pourrait être nécessaire pendant votre traitement au moyen d'APO-SITAGLIPTIN. Si vous prenez APO-SITAGLIPTIN en association avec une sulfonylurée ou avec l'insuline, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez potentiellement dangereuses.

### **Analyses de sang :**

APO-SITAGLIPTIN peut causer des anomalies dans les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang avant et pendant votre traitement par APO-SITAGLIPTIN. Ces analyses pourraient permettre de vérifier votre glycémie, le fonctionnement de votre foie et le fonctionnement de vos reins. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

### **Comment prendre APO-SITAGLIPTIN :**

- Prenez APO-SITAGLIPTIN exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire.
- APO-SITAGLIPTIN peut être pris avec ou sans nourriture.

### **Dose habituelle chez les adultes**

100 mg une fois par jour. Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose si vous avez des problèmes rénaux.

### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-SITAGLIPTIN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose oubliée**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins qu'il soit le moment de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose suivante,

comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose d'APO-SITAGLIPTIN le même jour pour compenser une dose oubliée.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-SITAGLIPTIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-SITAGLIPTIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Les effets secondaires sont, entre autres : Nez bouché ou nez qui coule
- Mal de gorge
- Vomissements
- Constipation
- Maux de tête
- Douleur articulaire
- Douleur musculaire
- douleur aux bras et aux jambes;
- maux de dos;
- Démangeaisons
- Vésicules

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang – lorsque le médicament est administré conjointement avec la metformine et une sulfonylurée, ou conjointement avec l'insuline avec la metformine) : tremblements, transpiration, rythme cardiaque rapide, changement de la vision, faim, maux de tête et changement d'humeur.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>RARE</b>			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) : maux d'estomac prolongés qui peuvent s'accompagner de vomissements.</b>			✓
<b>Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.</b>			✓
<b>Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Steven- Johnson et la pemphigoïde bulleuse : vésicules ou dégradation de la peau.</b>		✓	
<b>Insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) : nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine essoufflement.</b>			✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : spasmes musculaires,</b>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
faiblesse, Urine rouge-brun (couleur de thé)			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

#### **Entreposage :**

Conserver à la température ambiante contrôlée 15 °C à 30 °C, dans un contenant hermétiquement fermé.

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

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'APO-SITAGLIPTIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant le 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 mars 2022