

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE

Sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine) et chlorhydrate de metformine
Comprimés, 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg, voie orale

Associations composées d'antihyperglycémiant oraux

PRO DOC LTÉE
2925, Boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date d'approbation initiale:
9 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269818

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières	18
7.1.1 Femmes enceintes.....	18
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	18
7.1.3 Enfants	18
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	19
8.1 Aperçu des effets indésirables	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	20
8.2.1 Effets indésirables observés lors des essais cliniques chez les enfants.....	33
8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques	33
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives	34
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	35
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	36
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	36
9.3 Interactions médicament-comportement	37
9.4 Interactions médicament-médicament	37
9.5 Interactions médicament-aliment	40
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	40
9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire	40

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie.....	44
10.3	Pharmacocinétique	45
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		51
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14	ESSAIS CLINIQUES	52
14.1	Essais cliniques par indication	52
	Sitagliptine en association avec la metformine.....	52
	La sitagliptine comme traitement d'appoint	55
14.2	Études de biodisponibilité comparative	63
15	MICROBIOLOGIE	65
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	65
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE	68
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		69

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE (comprimés de sitagliptine et chlorhydrate de metformine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate au moyen de la metformine ou chez les patients déjà traités au moyen de la sitagliptine en association avec la metformine.
- **Traitement d'appoint** : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est indiqué en trithérapie chez les adultes atteints de diabète de type 2 afin d'améliorer le contrôle glycémique, en association avec :
 - une sulfonylurée,
 - l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire,
 - la pioglitazone,

lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice jumelés à un traitement d'association avec la metformine ne procurent pas un contrôle adéquat de la glycémie (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

- **Enfants (< 18 ans)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament en pédiatrie.

1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées. La sitagliptine et la metformine sont excrétées en grande partie par les reins. Comme le vieillissement peut être associé à une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être ajustée avec précaution suite à une évaluation attentive et régulière de la fonction rénale (voir [4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#) et [Populations particulières](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Diabète instable ou diabète insulino-dépendant (type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris l'acidocétose diabétique, avec ou sans coma; antécédents d'acidocétose avec ou sans coma.
- Antécédents d'acidose lactique, quels que soient les facteurs déclenchants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Présence d'une insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²), ou d'une insuffisance rénale terminale chez les patients sous

dialyse ou dont l'état de la fonction rénale est inconnu (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique.
- Insuffisance hépatique grave, puisqu'elle a été associée, dans certains cas, à une acidose lactique. On doit éviter d'administrer PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique.
- Collapsus cardiovasculaire ou états pathologiques associés à l'hypoxie, comme une insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent reliés à une hyperlactacidémie.
- Pendant une période de stress, soit à la suite d'une infection grave, d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale, et pendant la période de rétablissement.
- Choc ou déshydratation grave.
- Hypersensibilité connue à la sitagliptine, à la metformine ou à l'un des composants du produit, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).
- Pendant la période entourant l'administration de produits de contraste iodés, car ces produits peuvent causer une détérioration soudaine de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Acidose lactique

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui peut survenir à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme – Acidose lactique](#)).
- On doit conseiller aux patients traités par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE d'éviter toute consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme – Acidose lactique](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être établie en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient, de l'efficacité et du profil de tolérance. On ne doit pas excéder la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg pour la sitagliptine et de 2 000 mg pour le chlorhydrate de metformine. Il convient d'augmenter graduellement la dose afin de réduire les effets gastro-intestinaux associés à la metformine. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose

lactique doivent être passés en revue avant que l'instauration d'un traitement contenant de la metformine soit envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La dose quotidienne maximale est de 50 mg pour la sitagliptine et de 1 000 mg pour la metformine, comme composants uniques, chez les patients dont le DFGe est d'au moins 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 45 mL/min/1,73 m².

- **Utilisation concomitante d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée)**

Lorsque PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est utilisé comme traitement d'appoint à l'insuline ou à un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée), une diminution de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline peut être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

- **Utilisation concomitante avec des médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale**

On doit user de prudence lorsqu'on utilise de façon concomitante des médicaments qui peuvent altérer la fonction rénale (comme les diurétiques, en particulier des diurétiques de l'anse) ou nuire à l'élimination de la metformine, comme les agents cationiques, qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale, en raison de l'augmentation du risque d'acidose lactique au cours de l'administration concomitante (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est offert dans les concentrations suivantes :

- 50 mg de sitagliptine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- 50 mg de sitagliptine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 50 mg de sitagliptine/1 000 mg de chlorhydrate de metformine

Un comprimé PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être pris par voie orale deux fois par jour avec un repas pour réduire le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux associés à l'utilisation de la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers.

Chez les patients traités par la metformine (seule ou en association avec une sulfonylurée, la pioglitazone ou l'insuline), la dose quotidienne totale recommandée de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est de 100 mg de sitagliptine et la dose de metformine appropriée sur le plan thérapeutique se rapprochant le plus possible de la dose déjà prescrite.

Chez les patients déjà traités par la sitagliptine et la metformine qui passent à PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, la dose initiale peut correspondre à la dose de sitagliptine et de metformine déjà prescrite.

Insuffisance rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant d'amorcer le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, puis périodiquement, car la posologie doit être ajustée selon la fonction rénale. Chez les patients dont le DFGe est < 60 mL/min/1,73 m², une surveillance plus énergique des biomarqueurs glycémiqes et

rénaux ainsi que des signes et symptômes d'une atteinte de la fonction rénale est recommandée, surtout si le DFGe est en deçà de 45 mL/min/1,73 m² (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²), d'insuffisance rénale terminale ou sous dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucun ajustement de la posologie de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² à < 90 mL/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m² à < 60 mL/min/1,73 m²).

Le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE n'est pas recommandé chez les patients présentant un DFGe de ≥ 30 mL/min/1,73 m² et de < 45 mL/min/1,73 m², car ces patients ont besoin d'une dose plus faible de sitagliptine que ce qui est offert dans l'association fixe de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE.

Interruption du traitement en raison d'examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés :

Il faut interrompre l'administration de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE au moment ou avant de réaliser un examen radiologique à l'aide d'un produit de contraste iodé chez les patients dont le DFGe est ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m²; chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque; ou chez les patients qui recevront le produit de contraste iodé par voie intra-artérielle. Le DFGe doit être réévalué 48 heures après l'examen d'imagerie; il convient de reprendre le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE une fois que la fonction rénale est jugée stable et acceptable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Insuffisance hépatique : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ne doit pas être administré chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'administration de metformine à des patients présentant un trouble de la fonction hépatique a été associée, dans certains cas, à l'acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés de 65 ans et plus. L'évaluation régulière de la fonction rénale est essentielle. On sait que la metformine et la sitagliptine sont excrétées par les reins et que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une atteinte rénale associée au vieillissement et d'être exposés à un risque d'acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

4.4 Administration

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être pris par voie orale avec un repas.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. S'il est temps de prendre la dose suivante, il ne doit prendre que la dose suivante et revenir à l'horaire régulier. Il ne faut pas prendre une double dose de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE au même moment.

5 SURDOSAGE

Sitagliptine

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.

Chlorhydrate de metformine

On ne dispose que de données limitées au sujet d'un surdosage important avec le chlorhydrate de metformine. On s'attend à ce que des effets indésirables d'un caractère plus intense, y compris un malaise épigastrique, des nausées et des vomissements suivis de diarrhée, de somnolence, de faiblesse, d'étourdissements, de malaise et de maux de tête, soient observés. Dans les cas où de tels symptômes persistent, la possibilité d'une acidose lactique doit être exclue. Le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique adéquat doit être instauré.

Des cas de surdosage ont été observés avec le chlorhydrate de metformine, des doses de plus de 50 g ayant été ingérées. Une hypoglycémie a été constatée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a pu être établi. Une acidose lactique a été observée dans environ 32 % des cas de surdosage avec la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). La metformine est dialysable, sa clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut s'avérer utile afin d'éliminer la quantité de metformine accumulée lorsqu'on soupçonne un surdosage.

Une pancréatite peut survenir en raison d'un surdosage avec la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine)/chlorhydrate de metformine 50 mg [§] /500 mg, 50 mg [§] /850 mg, 50 mg [§] /1 000 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

[§] 66,49 mg de malate de sitagliptine

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est un comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE à 50 mg et 500 mg, sont de couleur rose pâle et de forme ovale. Ils portent l'inscription « 50-500 » gravée sur un côté et « APO » sur l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés pelliculés PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE à 50 mg et 850 mg, sont de couleur rose et de forme ovale. Ils portent l'inscription « 50-850 » gravée sur un côté et « APO » sur l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de 60 et 100 comprimés.

Les comprimés pelliculés PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE à 50 mg et 1 000 mg, sont de couleur rouge et de forme ovale. Ils portent l'inscription « 50-1000 » gravée sur un côté et « APO » sur l'autre. Ils sont offerts en bouteilles de 60, 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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

Fonction cardiovasculaire

États hypoxiques :

Chlorhydrate de metformine

Le collapsus cardiovasculaire (choc) de toutes causes (p. ex. insuffisance cardiaque congestive aiguë, infarctus aigu du myocarde et autres affections caractérisées par l'hypoxie) a été lié à l'acidose lactique et peut entraîner une azotémie prénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)). En présence de telles affections, le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être

immédiatement interrompu.

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 de faire fonctionner une machine potentiellement dangereuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). On doit aviser les patients recevant PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE en association avec une sulfonylurée ou l'insuline de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine potentiellement dangereuse.

Endocrinologie et métabolisme

Hypoglycémie :

Sitagliptine

Lorsque la sitagliptine et la metformine étaient administrées en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, la fréquence d'hypoglycémie était supérieure à celle observée lorsque le placebo et la metformine étaient administrés conjointement avec une sulfonylurée ou avec l'insuline (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé à ces traitements, une réduction de la dose de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chlorhydrate de metformine

L'hypoglycémie ne survient pas chez les patients traités au moyen de la metformine en monothérapie, dans des conditions normales. Cependant, les patients peuvent souffrir d'hypoglycémie si leur apport énergétique est insuffisant, s'ils se livrent à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'ils prennent un autre hypoglycémiant (p. ex. une sulfonylurée ou de l'insuline) ou de l'alcool en concomitance. Les personnes âgées, affaiblies ou dont l'alimentation est déficiente, ainsi que les patients atteints d'insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou qui présentent une intoxication alcoolique, sont particulièrement vulnérables aux effets hypoglycémians. Chez les personnes âgées ou qui prennent des bêta-bloquants, l'hypoglycémie peut s'avérer difficile à déceler.

Hypothyroïdie :

Chlorhydrate de metformine

La metformine entraîne une réduction du taux d'hormone thyroïdienne (thyroid stimulating hormone [TSH]) dans le sang chez les patients traités ou non en raison d'une hypothyroïdie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une surveillance régulière du taux de TSH est recommandée chez les patients qui présentent une hypothyroïdie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Des études ont montré que la metformine réduisait les taux plasmatiques de TSH, souvent jusqu'à des valeurs sous les normales, lorsqu'elle était administrée à des patients présentant une hypothyroïdie non traitée ou une hypothyroïdie traitée efficacement au moyen de la lévothyroxine. La réduction des taux plasmatiques de TSH causée par la metformine n'est pas observée lorsque cette dernière est administrée aux patients ayant une fonction thyroïdienne normale. Il semblerait que la metformine favorise la modulation inhibitrice des hormones thyroïdiennes sur la sécrétion de TSH.

La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée au moyen de la lévothyroxine, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou cessée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Acidose lactique :

Chlorhydrate de metformine

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient en raison d'une accumulation de metformine lors du traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Cette complication cause la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'affections, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxie tissulaires importantes. L'acidose lactique se définit par une élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), une diminution du pH sanguin, un déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et une élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand la metformine est mise en cause, la concentration plasmatique du médicament se révèle généralement supérieure à 5 mcg/mL.

Chez les patients traités au moyen du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1 000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1 000 années-patients). Parmi les cas rapportés, on comptait principalement des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale marquée, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale organiques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique présentent un risque plus élevé d'acidose lactique, surtout ceux atteints d'une insuffisance cardiaque congestive aiguë ou instable qui sont à risque d'hypoperfusion ou d'hypoxie. Il est essentiel d'assurer une surveillance étroite de la fonction rénale, en particulier chez les personnes âgées. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité de la dysfonction rénale et l'âge des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)). Chez les patients sous metformine, le risque peut toutefois être significativement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose minimale efficace de metformine.

De plus, il faut interrompre immédiatement l'administration de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE en présence de toute affection liée à une hypoxie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme un trouble de la fonction hépatique peut se traduire par une diminution significative de la capacité d'éliminer le lactate, il faut généralement éviter d'administrer la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses biologiques évoquant une telle affection.

On doit conseiller aux patients sous PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE d'éviter toute consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE avant tout examen radiologique réalisé à l'aide d'un produit de contraste administré par voie intravasculaire ou toute intervention chirurgicale.

L'acidose lactique apparaît souvent de façon discrète et ne s'accompagne que de symptômes non spécifiques comme des malaises, une myalgie, une détresse respiratoire, une augmentation de la somnolence et des troubles abdominaux imprécis. Une acidose plus marquée peut être liée à une hypothermie, à une hypotension et à des bradyarythmies résistantes aux médicaments. Les patients et leur médecin doivent être conscients de la gravité

éventuelle de tels symptômes, et on doit demander aux patients d'aviser immédiatement leur médecin si de tels symptômes surviennent. On doit interrompre le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. À cette fin, le dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate et de la metformine peuvent s'avérer utiles. Une fois que l'état du patient se stabilise avec toute dose de metformine, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. Une acidose lactique ou une autre affection grave pourraient être dues à l'apparition tardive de ces symptômes.

Chez les patients sous metformine, une concentration plasmatique de lactate à jeun dépassant la limite supérieure de la normale, mais inférieure à 5 mmol/L, ne témoigne pas nécessairement d'une acidose lactique imminente et peut être attribuable à d'autres causes, notamment à une maîtrise inadéquate du diabète, à l'obésité, à une activité physique intense ou à des problèmes techniques lors de la manipulation de l'échantillon.

En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), on doit soupçonner une acidose lactique chez les patients diabétiques qui présentent une acidose métabolique.

L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée à l'hôpital. En présence de cette affection, il faut interrompre immédiatement le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et prendre sans tarder les mesures de soutien générales. Comme le chlorhydrate de metformine est dialysable (la vitesse d'élimination atteignant 170 mL/min dans des circonstances hémodynamiques favorables), il est recommandé de recourir sans délai à l'hémodialyse afin de corriger l'acidose et d'éliminer la metformine accumulée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction cardiovasculaire](#), [Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [Fonction rénale](#)).

Les médecins doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes évoquant une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être interrompu immédiatement et le patient doit être hospitalisé, et ce, sans délai.

Modification de l'état clinique des patients dont le diabète était auparavant maîtrisé :

Chlorhydrate de metformine

Chez les patients diabétiques qui ont été auparavant bien maîtrisés avec PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, mais qui présentent des anomalies biochimiques ou une maladie clinique (surtout si la maladie est vague et mal définie), on doit chercher rapidement les signes d'une acidocétose ou d'une acidose lactique. L'évaluation des patients doit inclure un dosage des électrolytes, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin ainsi que le dosage sanguin du lactate, du pyruvate et de la metformine. En présence de tout type d'acidose, il faut interrompre l'administration de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE immédiatement et prendre les mesures de soutien appropriées.

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 PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Chlorhydrate de metformine

Une perte temporaire du contrôle glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress tel que la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale chez les patients dont le diabète était maîtrisé au moyen d'un traitement antidiabétique quelconque. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et de le remplacer temporairement par de l'insuline. Le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE pourra être repris une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B₁₂ :

Chlorhydrate de metformine

Des troubles de l'absorption de la vitamine B₁₂ ont été signalés chez certains patients sous metformine. Par conséquent, le dosage sérique de cette vitamine est conseillé, au moins tous les ans ou tous les 2 ans, chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 28 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B₁₂, auparavant normal, chez environ 7 % des participants qui recevaient la metformine, sans constater de manifestations cliniques. Une telle diminution, probablement attribuable à une altération de l'absorption de cette vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est cependant très rarement liée à l'anémie et semble se résorber rapidement après l'arrêt du traitement au moyen de la metformine ou la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans chez les patients sous PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Les anomalies apparentes doivent aussi être évaluées et prises en charge de façon adéquate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Certaines personnes (qui présentent un apport en vitamine B₁₂ ou en calcium insuffisant ou qui absorbent mal une de ces substances) semblent prédisposées à une réduction du taux de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales.

Un traitement prolongé au moyen de la metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B₁₂, qui peut causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement par la metformine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, en présence d'une carence en vitamine B₁₂ (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B₁₂ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Hématologie

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'anémie hémolytique attribuables à la metformine, dont certains ont connu une issue fatale, ont été signalés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Deux mécanismes ont été

décrits pour expliquer l'anémie hémolytique immune attribuable à la metformine : la formation d'anticorps contre le complexe érythrocytes-metformine et la formation d'autoanticorps. Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ne doit pas être utilisé chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sitagliptine

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 chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Chlorhydrate de metformine

Une altération de la fonction hépatique a été associée, dans certains cas, à l'acidose lactique.

Pancréatite :

Sitagliptine

Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été rapportés chez des patients recevant la sitagliptine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Au cours d'un essai 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 PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE 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.

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves de pancréatite ont été rapportés chez des patients sous metformine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les cas de pancréatite rapportés sont survenus en raison d'un surdosage aigu avec la metformine (voir [5 SURDOSAGE](#)) ou chez des patients recevant des doses thérapeutiques de metformine qui présentaient une insuffisance rénale ou une acidose lactique concomitante, ce qui indique une accumulation de metformine dans l'organisme.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité :

Sitagliptine

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités par la sitagliptine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Elles comprenaient l'anaphylaxie, l'angioœdème 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 l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, examiner d'autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Patients immunodéprimés :

Sitagliptine

Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes reliée à la dose administrée a été constatée avec d'autres inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). 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, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, 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 épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'HbA_{1c} : La réponse au traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA_{1c}.

Hématologie : Une évaluation des paramètres hématologiques (p. ex. hémoglobine/hématocrite et indices globulaires) doit être réalisée au début du traitement et régulièrement par la suite. Bien que l'anémie mégalo-blastique soit rarement liée à l'emploi de la metformine, la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ doit être exclue si on en soupçonne la présence. Il faut donc effectuer périodiquement le dosage sérique de la vitamine B₁₂ chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, surtout chez les patients atteints d'anémie ou de neuropathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#)).

Une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée chez les patients recevant la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K conjointement avec la metformine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Hypothyroïdie : Une surveillance régulière du taux d'hormone thyroïdienne (TSH) est recommandée chez les patients qui présentent une hypothyroïdie.

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez les patients sous lévothyroxine qui présentent une hypothyroïdie, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinologie et métabolisme](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction rénale : PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients présentant un DFG_e < 30 mL/min/1,73 m² (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, puis périodiquement par la suite. De plus, une surveillance plus fréquente de la fonction rénale est recommandée chez les

patients dont le DFGe passe sous le seuil de 60 mL/min/1,73 m² (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 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction neurologique

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'encéphalopathie attribuables à la metformine ont été rapportés (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'encéphalopathie n'était associée, dans certains cas, ni à l'acidose lactique, ni à l'hypoglycémie, ni à l'insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Chlorhydrate de metformine

Le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être interrompu temporairement avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions mineures qui ne nécessitent pas une consommation limitée d'aliments et de liquides). On doit interrompre le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE deux jours avant l'intervention chirurgicale. Une fois que les patients ont recommencé à se nourrir et que la fonction rénale a été vérifiée, jugée stable et donc acceptable, le traitement peut être réinstauré (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonction rénale

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Avant d'amorcer un traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, puis périodiquement par la suite, une évaluation de la fonction rénale s'impose. Une surveillance plus énergique des biomarqueurs glycémiqes et rénaux ainsi que des signes et symptômes d'une atteinte de la fonction rénale est recommandée dans le cas des patients dont le DFGe est inférieur à 60 mL/min/1,73 m², surtout si le DFGe est en deçà de 45 mL/min/1,73 m² (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les patients qui présentent un risque d'insuffisance rénale, la fonction rénale doit être évaluée sur une base plus fréquente. En présence de signes d'insuffisance rénale, le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être interrompu.

On doit se montrer particulièrement prudent en présence d'un risque d'insuffisance rénale, par exemple, chez les personnes âgées, en cas de déshydratation après l'instauration d'un traitement au moyen d'un antihypertenseur, d'un diurétique ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Une surveillance plus fréquente de ces patients doit donc être envisagée.

Sitagliptine

La sitagliptine est excrétée par les reins. Des événements indésirables rénaux, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été observés pendant les essais cliniques et la période qui a suivi la commercialisation de la sitagliptine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, chez des patients avec ou sans facteurs de risque connus (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chlorhydrate de metformine

La metformine étant en grande partie excrétée par les reins, le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente avec la gravité de l'atteinte de la fonction rénale.

Utilisation concomitante de médicaments pouvant modifier la fonction rénale ou l'élimination de la metformine : L'utilisation concomitante de médicaments tels que les agents cationiques, éliminés par sécrétion tubulaire rénale, peut altérer la fonction rénale, entraîner une modification significative des paramètres hémodynamiques, ou encore nuire à l'élimination de la metformine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Par conséquent, il faut utiliser ces agents avec prudence. La prise concomitante de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE avec ces médicaments en particulier peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine; il faut donc envisager une surveillance plus fréquente des patients à qui de tels médicaments sont prescrits.

Examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés (p. ex. urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie réalisées au moyen de produits de contraste administrés par voie intravasculaire) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients sous metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients dont le DFGe est ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 60 mL/min/1,73 m², chez ceux ayant des antécédents d'insuffisance hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque, ou encore chez les patients à qui des produits de contraste iodés seront administrés par voie intra-artérielle, il faut interrompre l'administration de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE au moment, ou avant, de réaliser une telle intervention et pendant les 48 heures qui suivent, puis ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation que le fonctionnement de l'appareil rénal est jugé stable et acceptable (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 POPULATIONS PARTICULIÈRES, Femmes enceintes](#)

Peau

Sitagliptine

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques, associées à l'administration d'autres agents appartenant à cette classe thérapeutique (les inhibiteurs de la DPP-4), ont été observées chez les singes lors d'études toxicologiques non cliniques. Les données sur les complications cutanées qui peuvent se manifester chez les diabétiques avec la sitagliptine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, 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 DPP-4, y compris la sitagliptine, l'un des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, après leur commercialisation. 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 recommander aux patients de signaler l'apparition de vésicules ou de lésions érosives au cours d'un traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et envisager d'orienter le

patient vers un dermatologue afin qu'il confirme le diagnostic et instaure un traitement adéquat.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été faite sur l'utilisation des comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine (ou chacun des composants de ces comprimés) chez les femmes enceintes; c'est pourquoi l'innocuité de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE pendant la grossesse n'est pas connue. En cas de grossesse, on doit cesser le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE.

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

Sitagliptine

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 de la sitagliptine chez les femmes enceintes est inconnue.

Chlorhydrate de metformine

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez les rats et les lapins qui avaient reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (environ deux à six fois la dose maximale quotidienne recommandée chez l'humain, si on compare les surfaces corporelles). La mesure des concentrations fœtales a montré la présence d'une barrière placentaire partielle à la metformine. Étant donné que les résultats des études de reproduction effectuées chez les animaux ne permettent pas toujours de prévoir les résultats chez l'humain, PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude sur les composants réunis dans les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine n'a été réalisée chez des animaux qui allaitent. La sitagliptine et la metformine étaient présentes dans le lait des rates. Le chlorhydrate de metformine est également excrété dans le lait maternel humain en très petites quantités, mais on ignore si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé d'indication de ce médicament en pédiatrie.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Comme la sitagliptine et la metformine sont excrétées en grande partie par les reins et que le vieillissement peut être associé à une diminution de la fonction rénale, PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées. La posologie doit donc être ajustée avec précaution d'après une évaluation attentive et régulière de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sitagliptine

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. La fonction rénale doit être évaluée chez les personnes âgées avant le début du traitement et de façon périodique par la suite (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comprenaient pas assez de participants âgés pour qu'on puisse vérifier si la réponse thérapeutique chez ce type de patients diffère de celle qui est observée chez les patients plus jeunes, bien que les résultats cliniques rapportés n'aient mis en évidence aucune différence à cet égard. Le risque d'acidose lactique associé à la metformine augmente avec l'âge des patients, car les sujets âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque que ceux plus jeunes. L'évaluation de la fonction rénale doit donc être réalisée sur une base plus fréquente chez les patients âgés.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Sitagliptine

La sitagliptine, en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et une sulfonurée ou en association avec la metformine, l'insuline et la pioglitazone, a été généralement bien tolérée dans les études cliniques contrôlées.

Les taux d'effets indésirables graves et d'abandons du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient généralement similaires entre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE 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'effet indésirable le plus souvent rapporté avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine, en association avec une sulfonurée ou l'insuline, était l'hypoglycémie.

Chlorhydrate de metformine

Les événements indésirables les plus fréquemment associés à la metformine (sitagliptine/metformine) sont la diarrhée, les nausées et les maux d'estomac. L'acidose lactique est un effet secondaire rare, mais grave, qui entraîne la mort dans environ 50 % des cas.

Acidose lactique : Très rare (< 1/10 000 et cas isolés) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [5 SURDOSAGE](#)).

Troubles gastro-intestinaux : Très fréquents (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent reliés à la metformine et sont environ 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent ce médicament en monothérapie que chez ceux recevant un placebo, surtout au début du traitement. Ils sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement. Dans certains cas, une réduction temporaire de la dose peut s'avérer utile.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose, la prise de la metformine (chlorhydrate de metformine) avec des aliments et une augmentation progressive de la dose pourraient réduire leur fréquence (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Comme la diarrhée et les vomissements importants peuvent être une cause de déshydratation et d'azotémie prérénale, le traitement par la metformine doit être interrompu temporairement en présence de tels symptômes.

Chez les patients dont le diabète est bien maîtrisé au moyen de la metformine, l'apparition de symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doit pas être reliée au traitement antidiabétique, à moins que la possibilité d'une affection intercurrente ou d'une acidose lactique n'ait été exclue.

Organes des sens : Fréquents (\geq 1/100) : Au début du traitement, on observe souvent une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

Troubles dermatologiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, la fréquence des éruptions cutanées ou des dermatites observée avec la metformine en monothérapie et en association avec une sulfonylurée était comparable à celle observée avec le placebo et avec une sulfonylurée, respectivement. Les réactions cutanées telles qu'un érythème, un prurit ou l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Dans de rares cas (\geq 1/10 000 et < 1/1 000), il est possible d'observer une diminution de l'absorption et de la concentration sérique de la vitamine B₁₂. Ces facteurs doivent être pris en considération en présence d'une anémie mégalo-blastique.

Troubles hépatiques : Très rares (< 1/10 000 et cas isolés) : On a rapporté des cas isolés de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui ont montré des signes de résolution après l'arrêt du traitement par la metformine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

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

Le tableau 2 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) en association avec la metformine comme traitement d'appoint.

Tableau 2 – Événements indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo portant 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
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	5 (1,1)	4 (1,7)
Troubles de l'œil		
Vision trouble	1 (0,2)	3 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	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)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	2 (0,4)	4 (1,7)
Œdème périphérique	4 (0,9)	3 (1,3)
Infections et infestations		
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)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Rhinopharyngite	19 (4,1)	7 (3,0)
Pharyngite	6 (1,3)	1 (0,4)
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)
Infection des voies urinaires	9 (1,9)	2 (0,8)
Lésions, intoxications et complications liées aux		
Contusion	5 (1,1)	1 (0,4)
Investigations		
Augmentation de la glycémie	3 (0,6)	6 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	2 (0,4)	7 (3,0)
Hypoglycémie	6 (1,3)	5 (2,1)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
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)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,5)	2 (0,8)
Céphalées	12 (2,6)	7 (3,0)
Sciatalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Céphalées causées par une sinusite	0 (0,0)	3 (1,3)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Troubles psychiatriques		
Insomnie	5 (1,1)	3 (1,3)
Troubles rénaux et urinaires		
Lithiase rénale	3 (0,6)	3 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	14 (3,0)	4 (1,7)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (1,5)	6 (2,5)

Les nausées constituaient le seul effet indésirable du médicament (rapporté par l'investigateur) qui est survenu à une fréquence ≥ 1 % chez les patients sous sitagliptine (1,1 %) et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo (0,4 %).

Le tableau 3 présente les événements indésirables rapportés chez ≥ 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 sulfonyleurée (glipizide) et de la metformine.

Tableau 3 – Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans des essais cliniques pouvant atteindre un an à double insu portant sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine, comparativement à une sulfonyleurée (glipizide) et la metformine

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
Troubles gastro-intestinaux		
Douleurs abdominales	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)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
Mal de dents	2 (0,2)	13 (1,7)
Vomissements	11 (1,1)	9 (1,2)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
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)
Infections et infestations		
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)
Investigations		
Diminution de la glycémie	5 (0,5)	16 (2,1)
Augmentation de la glycémie	13 (1,3)	5 (0,7)
Augmentation du poids	1 (0,1)	8 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	10 (1,0)	6 (0,8)
Hypoglycémie	32 (3,3)	217 (29,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
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)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	26 (2,7)	14 (1,9)
Céphalées	34 (3,5)	31 (4,1)
Hypoesthésie	3 (0,3)	11 (1,5)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	13 (1,3)	7 (0,9)
Dépression	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnie	12 (1,2)	11 (1,5)
Affections des organes de reproduction et du sein		
Dysfonction érectile	6 (0,6)	8 (1,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
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)
Troubles vasculaires		
Hypertension	33 (3,4)	29 (3,9)

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

Le tableau 4 présente les taux d'événements indésirables rapportés chez ≥ 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 plus élevé d'hypoglycémie (voir le tableau 4).

Tableau 4 – Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo portant sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et 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
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	2 (1,7)	0 (0,0)
Troubles oculaires		
Rétinopathie diabétique	0 (0,0)	2 (1,8)
Vision trouble	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles gastro-intestinaux		
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)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	2 (1,7)	1 (0,9)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
Pyrexie	0 (0,0)	2 (1,8)
Foie et voies biliaires		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,8)
Infections et infestations		
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)
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		
Chute	0 (0,0)	3 (2,7)
Polytraumatisme	1 (0,9)	2 (1,8)
Investigations		
Diminution de la glycémie	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	19 (16,4)	1 (0,9)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	5 (4,3)	1 (0,9)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
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)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (2,6)	1 (0,9)
Céphalées	8 (6,9)	3 (2,7)
Hypoesthésie	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Asthme	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	2 (1,7)	1 (0,9)
Éruption cutanée	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,7)	0 (0,0)

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

Traitement d'association : traitement d'appoint à la metformine et à l'insuline

Lors d'une étude de 24 semaines contrôlée par placebo, la sitagliptine à raison de 100 mg une fois par jour a été ajoutée à un traitement en cours associant la metformine et l'insuline (sitagliptine, n = 229; placebo, n = 233). Le seul effet indésirable ayant été signalé, indépendamment du lien de causalité chez ≥ 5 % des patients ayant reçu la sitagliptine et selon une fréquence supérieure à celle observée chez les patients recevant le placebo, était

l'hypoglycémie (sitagliptine, 15,3 %; placebo, 8,2 %).

Tableau 5 – Événements indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo portant sur la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et l'insuline

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + insuline n = 229	Placebo + metformine + insuline n = 233
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	4 (1,7)	0 (0,0)
Diarrhée	4 (1,7)	4 (1,7)
Nausées	2 (0,9)	4 (1,7)
Vomissements	4 (1,7)	2 (0,9)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Asthénie	3 (1,3)	1 (0,4)
Fatigue	0 (0,0)	3 (1,3)
Infections et infestations		
Bronchite	5 (2,2)	4 (1,7)
Gastro-entérite	1 (0,4)	3 (1,3)
Grippe	9 (3,9)	9 (3,9)
Rhinopharyngite	7 (3,1)	7 (3,0)
Infection des voies respiratoires	3 (1,3)	2 (0,9)
Sinusite	2 (0,9)	4 (1,7)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (3,5)	10 (4,3)
Infection des voies urinaires	5 (2,2)	5 (2,1)
Infection virale	0 (0,0)	3 (1,3)
Investigations		
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	3 (1,3)	0 (0,0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + insuline n = 229	Placebo + metformine + insuline n = 233
Hypoglycémie	35 (15,3)	19 (8,2)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	1 (0,4)	5 (2,1)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	4 (1,7)
Douleurs musculosquelettiques	2 (0,9)	3 (1,3)
Extrémités douloureuses	4 (1,7)	2 (0,9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2 (0,9)	3 (1,3)
Céphalées	3 (1,3)	2 (0,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2 (0,9)	3 (1,3)

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

Le tableau 6 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) en association avec la metformine et la pioglitazone comme traitement d'appoint.

Tableau 6 – Événements indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 26 semaines, à double insu et contrôlé par placebo portant 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
Troubles de l'oreille et du labyrinthe		
Bouchon de cérumen	2 (1,3)	1 (0,6)
Troubles oculaires		

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Conjonctivite	3 (1,9)	1 (0,6)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux		
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)
Mal de dents	2 (1,3)	0 (0,0)
Vomissements	2 (1,3)	0 (0,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Fatigue	0 (0,0)	2 (1,3)
Œdème périphérique	3 (1,9)	7 (4,5)
Infections et infestations		
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)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Lésions, intoxications et complications liées aux interventions		
Claquage musculaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Investigations		
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)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	2 (1,3)	2 (1,3)
Hypoglycémie	10 (6,4)	7 (4,5)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
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)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1 (0,6)	2 (1,3)
Troubles psychiatriques		
Dépression	4 (2,5)	1 (0,6)
Stress	2 (1,3)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2 (1,3)	2 (1,3)
Douleur oropharyngée	2 (1,3)	0 (0,0)

Classe de système, appareil ou organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine à 100 mg + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
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 ≥ 1 % chez les patients sous sitagliptine et à une fréquence plus élevée que celle observée chez les sujets sous placebo.

8.2.1 Effets indésirables observés lors des essais cliniques chez les enfants

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement par la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine en comprimés chez des enfants âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2, le profil des effets indésirables était généralement comparable à celui observé chez les adultes. Chez les enfants, le traitement par la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine en comprimés a été associé à un risque accru d'hypoglycémie, quelle que soit l'insulinothérapie de fond.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques

Effets indésirables moins fréquents observés lors des essais cliniques ($\geq 0,1$ % et < 1 %) [reliés au médicament et fréquence supérieure à celle du placebo]

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, syndrome du côlon irritable, œsophagite par reflux, selles fréquentes, haut-le-cœur, hypersécrétion salivaire

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

Troubles hépatobiliaires : stéatose hépatique

Infections et infestations : ulcère gastrique à *Helicobacter*, abcès génital, gastrite à *Helicobacter*, infection localisée, candidose oropharyngée, 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 : raideur musculaire, fatigue 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 : angioœdème, 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 années-patients dans le groupe exposé à la sitagliptine, comparativement à 0,28 événement par 100 années-patients dans le groupe non exposé au médicament.

Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire :

Pour obtenir des détails sur la méthodologie de l'étude et la population de patients, voir [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 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 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 anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Résultats des essais cliniques

Sitagliptine

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 les études avec un comparateur actif, soit 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 (U/L)	Acide urique (mg/dL)	Leucocytes (cellules/mcL)
Contrôlée par placebo ¹	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 un comparateur actif ²	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)

² Sitagliptine en association avec la metformine – Étude contrôlée par comparateur actif (sulfonylurée), voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)

Dans une étude portant sur l'insuline et la metformine en traitement d'association, la proportion de patients présentant une diminution $\geq 1,5$ g/dL de leur taux d'hémoglobine était plus élevée dans le groupe sitagliptine (6,8 %) que dans le groupe placebo (2,3 %).

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés de 29 semaines, on a observé une réduction asymptotique de la concentration sérique de vitamine B₁₂ sous les valeurs normales chez environ 9 % des patients traités au moyen de la metformine en monothérapie; aucune diminution significative de la concentration sérique d'acide folique n'a cependant été observée. Cinq cas d'anémie mégaloblastique ont été rapportés chez les patients sous metformine, et aucune augmentation de la fréquence des neuropathies n'a été observée. Cependant, des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement par la metformine après la commercialisation du produit chez des patients ayant un déficit en vitamine B₁₂ (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

8.5 Effets indésirables signalés 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, dont certains cas ont connu une issue fatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Troubles gastro-intestinaux : malaise abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, douleur dans le haut de l'abdomen, pancréatite aiguë, y compris pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements

Troubles hépatobiliaires : résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ou hépatite montrant des signes de résolution après l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, atteinte hépatique provoquée par un médicament, hépatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

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

Investigations : augmentation du taux d'acide lactique dans le sang, réduction du taux d'hormone thyroïdienne chez les patients atteints d'hypothyroïdie, traitée ou non (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption et de la concentration sérique de la vitamine B₁₂ lors de l'utilisation à long terme de la metformine, perte de poids, diminution de l'appétit, neuropathie périphérique chez les patients présentant un déficit en vitamine B₁₂, hypomagnésémie en raison de diarrhée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, myalgie, extrémités douloureuses, dorsalgie, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : encéphalopathie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), céphalées

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 : photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire, pemphigoïde bulleuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques n'a été réalisée avec la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine en comprimés; cependant, de telles études ont été réalisées avec chacun des composants de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, soit la sitagliptine et la metformine.

L'administration conjointe de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et d'une sulfonurée peut provoquer une hypoglycémie, en particulier si ces agents sont administrés chez des patients qui reçoivent déjà d'autres médicaments qui peuvent potentialiser l'effet des sulfonurées, par exemple : sulfamides à longue durée d'action, tuberculostatiques, phénylbutazone, clofibrate, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, salicylates, probénécide et propranolol.

Sitagliptine

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.

Chlorhydrate de metformine

Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses : Au cours des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, la prise concomitante de metformine chez des volontaires en santé n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène. La metformine est faiblement liée aux protéines plasmatiques. Elle est donc moins susceptible d'interagir avec les médicaments fortement liés à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, comparativement aux sulfonurées qui sont fortement liées aux protéines sériques.

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 et du chlorhydrate de metformine en comprimés n'ont pas été étudiés de façon particulière. On doit conseiller aux patients traités par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE d'éviter toute consommation abusive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le risque d'acidose lactique augmente en présence d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier dans les cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de médicaments contenant de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Sitagliptine

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 glibépiride) 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 de digoxine (0,25 mg) et de la sitagliptine (100 mg) quotidiennement pendant 10 jours, on a observé une augmentation de 11 % de l'ASC plasmatique de la digoxine et de 18 % de la C_{max} plasmatique. Il est peu probable que ces augmentations soient significatives sur le plan clinique.

Metformine

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : Le topiramate ou d'autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (p. ex. zonisamide, acétazolamide ou dichlorphénamide) causent souvent une diminution du taux de bicarbonate sérique et entraînent une acidose métabolique

hyperchlorémique à trou non anionique. La prise concomitante de ces médicaments avec PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE peut augmenter le risque d'acidose lactique. Envisager une surveillance plus fréquente de ces patients.

Glyburide : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques, l'administration conjointe de doses de metformine et de glyburide chez des patients atteints de diabète de type 2 n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la metformine. Cependant, on a observé une réduction très variable de l'ASC et de la C_{max} du glyburide. Comme l'étude ne portait que sur l'administration de doses uniques et qu'aucun lien n'a pu être établi entre la concentration sanguine et les effets pharmacodynamiques du glyburide, on ignore quelle est la portée clinique de cette interaction.

Furosémide : Au cours d'une étude sur les interactions entre la metformine et le furosémide, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de furosémide chez des volontaires en santé a entraîné une modification des paramètres pharmacocinétiques de ces deux médicaments. Le furosémide a entraîné une augmentation de 22 % de la C_{max} plasmatique et sanguine de metformine et de 15 % de l'ASC des concentrations sanguines de metformine; on n'a cependant observé aucune variation significative de la clairance rénale de la metformine. L'administration de la metformine conjointement avec le furosémide a quant à elle entraîné une diminution de la C_{max} et de l'ASC du furosémide de 31 % et de 12 %, respectivement, par rapport au furosémide en monothérapie, et une diminution de 32 % de la demi-vie terminale. Cependant, on n'a observé aucune variation significative de la clairance rénale du furosémide. Il n'existe aucune donnée disponible sur les interactions entre la metformine et le furosémide lorsque ces deux médicaments sont administrés à long terme en concomitance.

Nifédipine : Au cours d'une étude sur les interactions médicamenteuses réalisée chez des volontaires en santé, l'administration conjointe d'une dose unique de metformine et de nifédipine a entraîné une hausse de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de la metformine de 20 % et de 9 %, respectivement, ainsi qu'une augmentation de la quantité de metformine excrétée dans l'urine. Cependant, on n'a constaté aucun effet sur le T_{max} et la demi-vie d'élimination. La nifédipine semble accroître l'absorption de la metformine. La metformine n'a exercé qu'un effet minimal sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Médicaments qui réduisent la clairance de la metformine : L'administration concomitante de médicaments qui interagissent avec les systèmes courants de transports tubulaires du rein jouant un rôle dans l'excrétion rénale de la metformine (p. ex. les transporteurs de cations organiques 2 [OCT2]/les inhibiteurs de l'extrusion de multiples médicaments et de toxines [MATE], comme la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) pourrait accroître l'exposition générale à la metformine et augmenter le risque d'acidose lactique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Au cours d'études sur les interactions entre la metformine et la cimétidine après l'administration de doses uniques et de doses multiples de ces médicaments, on a constaté une hausse de 60 % de la concentration maximale de metformine dans le plasma et le sang entier, ainsi qu'une hausse de 40 % de l'ASC de la metformine dans le plasma et le sang entier. Aucune variation de la demi-vie d'élimination n'a été observée au cours de l'étude portant sur l'évaluation de doses uniques. La metformine n'a exercé aucun effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Une surveillance étroite du contrôle glycémique, un ajustement de la dose tenant compte des valeurs posologiques recommandées et une modification du traitement antidiabétique doivent être envisagés lorsque ces agents sont

administrés en concomitance.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. Une surveillance de la glycémie est recommandée, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou cessée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), ainsi qu'un ajustement de la dose de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, au besoin.

Anticoagulant : L'administration concomitante de phenprocoumone (un anticoagulant) et de metformine a entraîné une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone. C'est pourquoi une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN) est recommandée chez les patients recevant la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K conjointement avec la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez ces patients, une augmentation importante du temps de prothrombine peut survenir après l'arrêt du traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, ainsi qu'une augmentation du risque d'hémorragie.

Autres : Certains médicaments semblent entraîner une hyperglycémie et peuvent contribuer à une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces médicaments, on compte les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits pour le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les œstrogènes avec progestatifs, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les sympathomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, l'isoniazide et les β 2-agonistes. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux entraîner une baisse de la glycémie. Les patients qui reçoivent PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE conjointement avec l'un de ces produits doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de conserver un contrôle glycémique adéquat.

Les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent augmenter le risque d'acidose lactique, car ils ont la capacité de diminuer la fonction rénale.

9.5 Interactions médicament-aliment

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE 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-épreuve de laboratoire

Sitagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner une détérioration soudaine de la fonction rénale et a été liée à l'apparition d'une acidose lactique chez des patients qui recevaient la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Sitagliptine et chlorhydrate de metformine

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE réunit deux antihyperglycémifiants dotés de modes d'action complémentaires visant à améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un médicament de la classe des biguanides. PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE cible les trois principales anomalies liées au diabète de type 2 : diminution de la synthèse et de la libération d'insuline, augmentation de la production hépatique de glucose et diminution de la sensibilité à l'insuline.

Sitagliptine

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 classe de médicaments qui augmentent l'action des incrétines (amplificateurs d'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_{1c} (HbA_{1c}) 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 améliorait 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.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un dérivé de la famille des biguanides ayant un effet antihyperglycémiant, observé seulement chez l'humain ou chez l'animal diabétique, et uniquement en présence de sécrétion d'insuline. La metformine administrée seule aux doses thérapeutiques n'entraîne pas d'hypoglycémie chez l'humain ni chez l'animal non diabétique; un tel effet n'apparaît que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La metformine n'exerce aucun effet sur les cellules bêta du pancréas. Son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, mais on a émis l'hypothèse qu'elle puisse accroître le pouvoir d'action de l'insuline, ou encore favoriser la fixation de cette hormone sur les sites récepteurs périphériques. Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline semble découler d'un accroissement du nombre de récepteurs insuliniques à la surface des cellules.

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut s'étendre sur environ 6 heures. Selon les résultats des études menées chez les animaux à l'aide de la technique de marquage au ¹⁴C, la metformine ne se concentre pas dans les cellules hépatiques et elle n'est pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a démontré qu'après l'administration d'une dose de metformine de 2 g, la concentration sanguine du médicament demeure inférieure à 10 mcg/mL, même au moment où la concentration maximale est atteinte, soit 2 heures après l'absorption. Dans ces études, la metformine n'a exercé aucun effet notable dans l'organisme, mis à part son activité métabolique spécifique.

Chez les animaux en santé, la metformine n'abaisse la glycémie qu'à des doses presque létales. La sensibilité à la metformine varie selon l'espèce animale. Par ailleurs, les animaux rendus diabétiques se montrent sensibles à des doses beaucoup plus faibles de metformine, pourvu que de l'insuline soit toujours sécrétée.

L'effet antihyperglycémiant de la metformine est probablement médié par l'insuline :

La metformine entraîne une amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose.
La metformine entraîne une amélioration du coefficient d'efficacité insulinaire.

Chez les diabétiques obèses présentant une hyperinsulinémie, on rapporte que la metformine normalise la sécrétion d'insuline, parallèlement à la normalisation de la glycémie.

Chez les animaux en santé, la metformine n'exerce que peu d'effet sur le glycogène hépatique. Aucune variation n'a été observée avec des doses faibles et modérées. À des doses élevées presque létales, on a constaté une réduction du glycogène hépatique. Cette diminution a précédé la baisse de la glycémie. Elle constitue un mécanisme de défense qui tend à mobiliser les réserves de l'organisme afin de combattre l'hypoglycémie.

Chez les animaux diabétiques présentant une faible réserve en glycogène hépatique, on observe l'inverse, c'est-à-dire que la metformine entraîne une augmentation des réserves de glycogène hépatique. *In vitro*, la metformine augmente également la captation musculaire du glucose, comme l'indiquent les résultats des mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg sur des fragments de tissu musculaire; cette action s'exerce par voie aérobie. Même à de fortes concentrations, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides par voie anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

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

La clairance rénale est de 450 mL/minute, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament.

Les méthodes de radiomarquage et de dépistage chimique n'ont pas permis d'identifier les métabolites de la metformine.

La radiochromatographie de l'urine révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel la valeur R_f correspond toujours à celle de la metformine pure. Aucun signe d'accumulation n'a été observé après l'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs.

Une inhibition de la néoglucogenèse a été observée chez les animaux après sa stimulation par jeûne, cortisol, alcool ou autres substrats tels que l'alanine, le lactate ou le pyruvate. Par contre, cet effet varie selon le type et la dose de biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale évaluée et le modèle expérimental.

L'inhibition de la néoglucogenèse n'a été observée qu'en présence d'insuline et elle ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Une inhibition de l'absorption intestinale des glucides, qui ne semble pas reliée à une malabsorption, a été observée avec les biguanides dans certaines conditions expérimentales chez les animaux et l'humain. Dans une étude, on a constaté un retard de 20 % dans l'absorption du galactose chez les hommes recevant la metformine. Cependant, une autre étude réalisée chez l'homme n'a pu confirmer cet effet de la metformine.

Selon des données récentes, la plupart des effets métaboliques des biguanides sont attribuables à un seul mécanisme, c'est-à-dire à l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production de l'acétylcoenzyme A.

L'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline a aussi été observée et semble être due à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Un tel effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids qu'entraînent ces agents chez les patients diabétiques obèses.

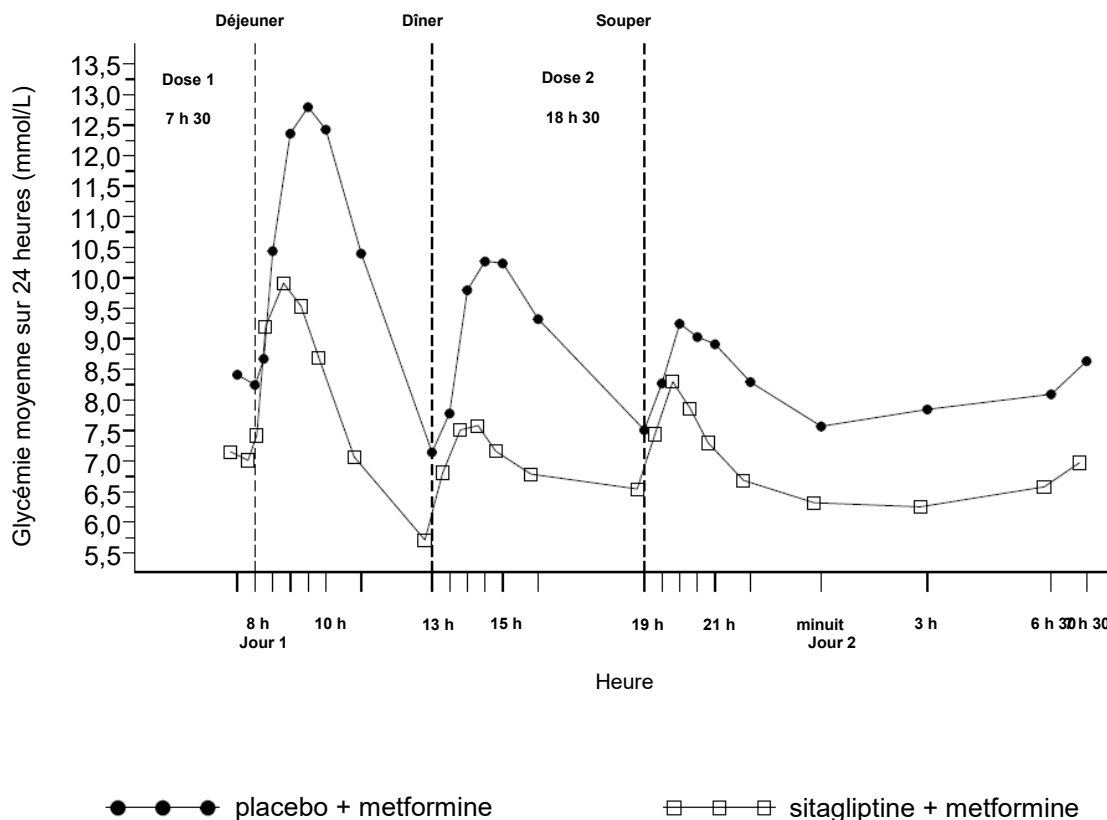
10.2 Pharmacodynamie

Sitagliptine

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, 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.

Chlorhydrate de metformine

Il existe peu de données sur la relation entre les paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, et l'effet de la metformine sur le contrôle glycémique ne peut donc pas être prédit à partir des seules données pharmacocinétiques. Les concentrations tissulaires de metformine dans les doubles sites cibles du foie et des muscles semblent fournir plus d'informations, et le compartiment profond de metformine approvisionnant ces tissus est essentiel et lié aux concentrations plasmatiques. Ce point de vue corrobore les observations cliniques suivantes : l'action hypoglycémisante de la metformine prend du temps pour pleinement s'exprimer, et l'activité n'est pas immédiatement perdue lors du retrait du médicament.

Sitagliptine et metformine en association

Au cours d'une étude de deux jours réalisée chez des sujets en santé, la sitagliptine en monothérapie a entraîné une augmentation du taux de GLP-1 actif, alors que la metformine en monothérapie a entraîné des augmentations similaires du taux de GLP-1 actif et du taux de GLP-1 total. L'administration concomitante de sitagliptine et de metformine a exercé un effet additif sur le taux de GLP-1 actif. Le taux de GIP actif a augmenté avec la sitagliptine, mais il est demeuré inchangé avec la metformine. On ignore ce que signifient ces résultats dans le contexte des variations du contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2.

10.3 Pharmacocinétique

Dans une étude de bioéquivalence axée sur la sitagliptine et le chlorhydrate de metformine en comprimés à 50/500 mg et à 50/1 000 mg, les deux composants (sitagliptine et metformine) étaient bioéquivalents au phosphate de sitagliptine à 50 mg et au chlorhydrate de metformine en comprimés à 500 et à 1 000 mg, respectivement, administrés en concomitance à des sujets à jeun et en bonne santé.

Vu que la bioéquivalence est démontrée avec les concentrations minimales et maximales de comprimés d'association, la bioéquivalence est conférée au comprimé d'association à doses fixes (ADF) (sitagliptine à 50 mg/metformine à 850 mg).

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques moyens géométriques de la sitagliptine et de la metformine après l’administration d’une dose unique de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine en comprimés ou l’administration concomitante de doses correspondantes de sitagliptine et de metformine en comprimés individuels à des sujets à jeun et en bonne santé

Sitagliptine					
Traitement	Nombre de sujets	ASC_{0-∞} (mcM·h)	C_{max} (nM)	T_{max}[†] (h)	t_{1/2}[‡] (h)
A	24	4,09	415	2,50	12,3
B	24	4,01	414	2,75	12,6
C	24	4,05	423	2,50	13,1
D	24	3,94	397	2,50	13,7
Metformine					
Traitement	Nombre de sujets	ASC_{0-∞} (mcM·h)	C_{max} (nM)	T_{max}[†] (h)	t_{1/2}[‡] (h)
A	24	7,26	1 180	2,50	9,79
B	24	7,25	1 180	2,75	11,6
C	24	11,9	1850	2,50	13,6
D	24	11,9	1870	2,50	13,9
[†] Médiane [‡] Moyenne harmonique Traitement A = sitagliptine à 50 mg + chlorhydrate de metformine à 500 mg Traitement B = sitagliptine à 50 mg/chlorhydrate de metformine à 500 mg Traitement C = sitagliptine à 50 mg + chlorhydrate de metformine à 1 000 mg Traitement D = sitagliptine à 50 mg/chlorhydrate de metformine à 1 000 mg					

À la suite de l’administration avec des aliments (après un déjeuner standard riche en matières grasses), la metformine contenue dans les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine s’est avérée bioéquivalente à la metformine prise conjointement avec la sitagliptine sous forme de comprimés individuels.

Absorption :

Sitagliptine

La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d’environ 87 %. La coadministration de la sitagliptine et d’un repas riche en matières grasses n’a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.

Chlorhydrate de metformine

L’absorption de la metformine est relativement lente et peut s’étendre sur environ 6 heures.

Distribution

Sitagliptine

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 %).

Chlorhydrate de metformine

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine se divise dans les

érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent possiblement un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (Vd) se situait entre 63 et 276 L.

Métabolisme

Sitagliptine

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 ¹⁴C, 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.

Chlorhydrate de metformine

La metformine n'est pas métabolisée. Ses principaux sites de concentration sont la muqueuse intestinale et les glandes salivaires. La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est d'environ 1 à 2 mcg/mL. Certains médicaments peuvent potentialiser les effets de la metformine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Élimination :

Sitagliptine

À la suite de l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au ¹⁴C 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.

Chlorhydrate de metformine

Le médicament est excrété dans l'urine à une clairance rénale élevée d'environ 450 mL/min. La première phase d'élimination de la metformine est courte, la demi-vie du médicament variant entre 1,7 heure et 3 heures. La phase terminale d'élimination (durant laquelle est éliminée de 4 à 5 % de la dose absorbée) est longue, la demi-vie variant alors entre 9 heures et 17 heures.

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 :**

Sitagliptine

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.

Chlorhydrate de metformine

Lors d'études cliniques contrôlées sur la metformine, le nombre de patients âgés n'était pas suffisamment élevé pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle observée chez les sujets plus jeunes.

Des données limitées provenant d'études pharmacocinétiques contrôlées évaluant le chlorhydrate de metformine chez des personnes âgées en santé laissent croire que la clairance plasmatique totale est diminuée, que la demi-vie est prolongée et que la C_{max} est augmentée comparativement à des sujets sains plus jeunes. Selon ces données, il semble que la variation des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge soit attribuable, principalement, à une modification de la fonction rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières](#)).

- **Sexe :**

Sitagliptine

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.

Chlorhydrate de metformine

Dans les études pharmacocinétiques menées auprès de volontaires en bonne santé, il n'y avait pas de différences importantes entre les hommes et les femmes quant à l'ASC de la metformine (hommes = 268, femmes = 293) et la $t_{1/2}$ (hommes = 229, femmes = 260). Cependant, la C_{max} de la metformine était légèrement plus élevée chez les femmes (rapport entre les femmes et les hommes pour la C_{max} = 1,4). La différence de C_{max} en fonction du sexe n'a probablement pas d'importance sur le plan clinique.

- **Origine ethnique :**

Sitagliptine

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 :**
PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ne doit pas être administré chez les patients dont les épreuves de laboratoire ou les signes cliniques évoquent la présence d'un trouble hépatique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sitagliptine

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.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude évaluant les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'a été réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale :** PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Sitagliptine

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 insuffisance rénale au stade terminal (IRT) 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.

Comparativement aux sujets témoins en bonne santé, l'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ 1,2 à 1,6 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m² à < 90 mL/min/1,73 m²) et les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 45 mL/min/1,73 m² à < 60 mL/min/1,73 m²), respectivement. Cette augmentation n'étant pas significative sur le plan clinique, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² à < 45 mL/min/1,73 m²) et environ quatre fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²), 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 moins élevées chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m² (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chlorhydrate de metformine

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, les demi-vies plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées et la clairance rénale est réduite (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

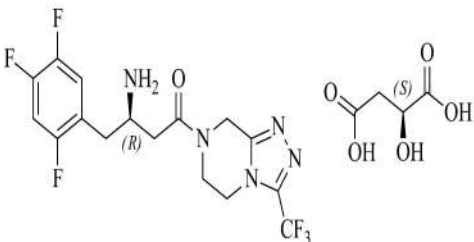
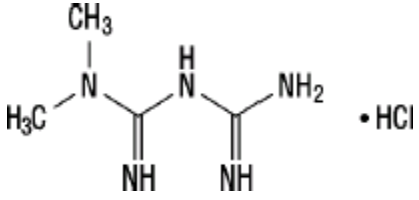
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Malate de sitagliptine	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	Malate de 7-[(3 <i>R</i>)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3- <i>a</i>]pyrazine (3 <i>R</i>)-amino-1-(3-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro(1,2,4)triazolo(4,3- <i>a</i>)pyrazin-7-yl)-4-(2,4,5-trifluorophényl)butan-1-one (3 <i>R</i>)-3-amino-1-[3-(trifluorométhyl)-6,8-dihydro-5 <i>H</i> -[1,2,4]triazolo[4,3- <i>a</i>]pyrazin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophényl)butan-1-one;(2 <i>S</i>)-2-hydroxybutanedioate 7-[(3 <i>R</i>)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyrazine(<i>S</i>)-2-hydroxysuccinate	<i>N,N</i> -chlorhydrate de biguanide diméthyle
Formule moléculaire :	$C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot C_4H_6O_5$	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	541,40 g/mol (sel) 407,31 g/mol (base libre)	165,63 g/mol (sel) 129,16 g/mol (base libre)
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Le malate de sitagliptine est une poudre blanche ou blanc cassé. Il est extrêmement soluble dans le <i>N,N</i> -diméthyl formamide et le DMSO, très soluble dans le méthanol, légèrement soluble dans l'acétonitrile et insoluble ou pratiquement insoluble dans l'isopropanol.	Poudre blanche ou presque blanche. Il est très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone, le chloroforme, l'éther et le dichlorométhane.

14 ESSAIS CLINIQUES

14. 1 Essais cliniques par indication

Les études cliniques portant sur le traitement associant la sitagliptine et la metformine ont démontré une amélioration significative du contrôle glycémique chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. Aucune des études cliniques portant sur l'efficacité chez les adultes ci-dessous n'a été effectuée avec les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine; cependant, on dispose de données qui montrent la bioéquivalence entre les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine et le chlorhydrate de metformine pris conjointement avec la sitagliptine sous forme de comprimés individuels (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

L'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine en association avec la metformine ont été évaluées dans le cadre de quatre études à double insu, contrôlées par placebo, ainsi que d'une étude à double insu, contrôlée par un comparateur actif, chez des patients atteints de diabète de type 2. Dans toutes les études, les patients qui présentaient un contrôle glycémique inadéquat avec la prise de doses stables de metformine $\geq 1\ 500$ mg ont reçu au hasard, en plus de leur traitement de fond en cours, soit 100 mg de sitagliptine par jour, soit un placebo, soit un comparateur actif.

Sitagliptine en association avec la metformine

Étude contrôlée par placebo

Tableau 8 – Résumé de la méthodologie de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (intervalle)	Sexe
P020	Multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg 1 fois par jour + $\geq 1\ 500$ mg/jour de metformine ou Placebo + metformine à $\geq 1\ 500$ 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, à double insu, à 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.

Administrée en association avec la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au traitement associant le placebo et la metformine (voir le tableau 9). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} n'était pas influencée par le taux initial d'HbA_{1c}, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant, le sexe, l'âge, 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 poids corporel a diminué par rapport au début de l'étude dans les deux groupes de traitement.

Tableau 9 – 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[†]

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

	Sitagliptine à 100 mg + metformine	Placebo + metformine
(moyenne ajustée [‡])		
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée [‡])	-0,1 [†]	

[†] Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

[‡] Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

[§] $p < 0,001$, 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.

^{††} Résultats statistiquement non significatifs ($p \geq 0,05$) par rapport à l'association placebo + metformine.

Étude contrôlée par un comparateur actif (sulfonylurée)

Tableau 10 – Résumé de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients

N° de l'étude	Méthodologie	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_{1c}

comparativement à la valeur initiale était de 0,67 % pour la sitagliptine à 100 mg par jour et de 0,67 % pour 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 11 – Résumé de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients

N° de l'étude	Méthodologie	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 à 100 mg/jour + glimépiride à ≥ 4 mg/jour en association avec la metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour ou Placebo + glimépiride à ≥ 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 (≥ 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_{1c} 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_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (voir le tableau 12). La réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était généralement plus importante, comparativement au placebo, chez les patients qui présentaient un taux 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 12 – 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
HbA_{1c} (%)	N = 115	N = 105
Valeurs initiales (moyenne)	8,27	8,28
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,59	0,30
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,89 [§]	
Patients (%) ayant atteint un taux d’HbA _{1c} < 7 %	26 (22,6)	1 (1,0)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 115	N = 109
Valeurs initiales (moyenne)	9,95	9,93
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,43	0,72
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,15 [§]	
Poids corporel (kg)*	N = 102	N = 74
Valeurs initiales (moyenne)	86,5	84,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	0,4	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	1,1 ^{††}	

[†] Tous les patients traités (analyse selon l’intention de traiter).

[‡] Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d’un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales.

[§] 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.

^{††} p = 0,007, comparativement au placebo.

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

N° de l'étude	Méthodologie	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 metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour) ou placebo + dose stable d'insuline (seule ou en association avec la metformine à $\geq 1\ 500$ mg/jour) 24 semaines	641	57,8 ans (25 à 82)	Hommes : 326 Femmes : 315

Au total, 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 à 100 mg une fois par jour en association avec l'insuline.

Environ 75 % des patients (n = 462) prenaient aussi de la metformine. Les patients dont le taux d'HbA_{1c} 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 et la metformine (au moins 1 500 mg par jour) ont été répartis au hasard pour recevoir 100 mg de sitagliptine ou le placebo 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_{1c}, la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale (2 heures).

Le traitement associant la sitagliptine, la metformine et l'insuline a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (avec metformine et insuline; voir le tableau 14). Aucun des groupes de traitement n'a présenté de variation significative par rapport au poids corporel initial.

Tableau 14 – 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 l'insuline[†]

	Sitagliptine à 100 mg + insuline + metformine	Placebo + insuline + metformine
HbA_{1c} (%)	N = 223	N = 229
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée ^{‡,§})	-0,5	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	32 (14,3)	12 (5,2)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 225	N = 229
Valeurs initiales (moyenne)	9,6	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-1,2	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,0	
Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]	N = 182	N = 189
Valeurs initiales (moyenne)	15,6	15,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-2,2	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-2,2	
Poids corporel (kg)[¶]	N = 201	N = 200
Valeurs initiales (moyenne)	87,9	88,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,1	0,0
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,1 [#]	

[†] Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter).

[‡] 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.

[§] Le traitement par l'action réciproque de strate d'insuline n'était pas significatif ($p > 0,10$).

* $p < 0,001$ comparativement au placebo.

[¶] Tous les patients tels que traités, à l'exclusion des données suivant l'administration d'un traitement glycémique de secours.

[#] Résultats statistiquement non significatifs ($p \geq 0,05$) par rapport au placebo.

Traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone

Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une indication particulière

N° de l'étude	Méthodologie	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 à ≥ 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_{1c}, 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 16). 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 16 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 26 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine comme traitement d'appoint à la pioglitazone en association avec la metformine[†]

	Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone à 30 ou 45 mg + metformine	Placebo + pioglitazone à 30 ou 45 mg + metformine
HbA_{1c} (%)	N = 152	N = 153
Valeurs initiales (moyenne)	8,8	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [†])	-1,2	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne)	-0,7 ^s	

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

[†] Ensemble d'analyse intégral (analyse selon l'intention de traiter).

[‡] Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction des valeurs initiales.

[§] 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.

[¶] Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport au placebo.

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_{1c} ≥ 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 l'atteinte des cibles à l'égard du taux d'HbA_{1c} 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 DFGe initial était ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 50 mL/min/1,73 m²) et 7 339 patients ont reçu le 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 m² 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 maladie artérielle 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 m²).

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 indésirables 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 17).

Tableau 17 – 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 [†]
	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*		
Paramètre d'évaluation principal composé (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

Paramètre d'évaluation secondaire composé (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)	< 0,00 1
Paramètre d'évaluation secondaire						
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 [‡]	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 [‡]	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 :
 $100 \times (\text{nombre total de patients ayant présenté au moins un événement pendant la période d'exposition admissible} / \text{durée totale de la période de suivi [exprimée en nombre d'années-patients]})$.

† 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.

Chlorhydrate de metformine

L'étude prospective avec répartition aléatoire UKPDS a démontré les bienfaits à long terme du contrôle énergétique de la glycémie chez des adultes atteints de diabète de type 2. L'analyse des résultats chez les patients ayant un excès de poids qui avaient été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1 000 années-patients) par rapport aux groupes ayant reçu un régime alimentaire seul (43,3 événements/1 000 années-patients, $p = 0,0023$) ou un traitement associant

une sulfonylurée et l'insuline (40,1 événements/1 000 années-patients, $p = 0,0034$);

- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 événements/1 000 années-patients) par rapport au groupe ayant reçu un régime alimentaire seul (12,7 événements/1 000 années-patients, $p = 0,017$). Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe metformine et les groupes soumis à un traitement énergétique par une sulfonylurée ou l'insuline;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 événements/1 000 années-patients) par rapport au groupe ayant reçu un régime alimentaire seul (20,6 événements/1 000 années-patients, $p = 0,011$) ou un traitement associant une sulfonylurée et l'insuline (18,9 événements/1 000 années-patients, $p = 0,021$);
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 événements/1 000 années-patients) par rapport au groupe ayant reçu un régime alimentaire seul (18 événements/1 000 années-patients, $p = 0,01$). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes ayant reçu la metformine et ceux soumis à un traitement énergétique avec une sulfonylurée ou l'insuline.

Aucune différence significative n'a été notée entre le groupe metformine et le groupe ayant reçu un régime alimentaire seul pour d'autres paramètres d'évaluation regroupés (AVC, maladie vasculaire périphérique et complications microvasculaires).

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et à dose unique a été menée auprès de volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les concentrations plasmatiques de sitagliptine et de metformine ont été mesurées, et la vitesse et le degré d'absorption de la sitagliptine et de la metformine ont été comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 50 mg/1 000 mg de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) de Pro-Sitagliptin Malate - Metformin Hydrochloride (Pro Doc Ltée Inc.) et de Janumet® (Merck Canada Inc.) en comprimés. Les résultats observés chez les 50 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans les tableaux suivants.

Sitagliptine (1 comprimé à 50 mg/1 000 mg de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	2 326,01	2 336,40	99,6	98,3 à 100,8
	2 351,65 (14,8)	2 359,32 (14,0)		
ASC _I (ng•h/mL)	2 380,04	2 393,30	99,4	98,2 à 100,7
	2 405,96	2 416,40		

Sitagliptine (1 comprimé à 50 mg/1 000 mg de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
	(14,8)	(13,9)		
C _{max} (ng/mL)	214,13 218,66 (20,4)	208,54 211,99 (17,4)	102,7	98,6 à 107,0
T _{max} [#] (h)	3,50 (1,00-6,00)	3,00 (1,00-6,00)		
T _{1/2} [§] (h)	11,99 (15,4)	12,25 (19,9)		
* Pro-Sitagliptin Malate - Metformin Hydrochloride (sitagliptine, sous forme de malate de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) en comprimés à 50 mg/1 000 mg (Pro Doc Ltée).				
† Janumet® (sitagliptine, sous forme de malate de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) en comprimés à 50 mg/1 000 mg (Merck Canada Inc.) a été acheté au Canada.				
# Exprimé(e) sous forme de médiane (intervalle) seulement.				
§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

Metformine (1 comprimé à 50 mg/1 000 mg de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	19 824,0 20 082,2 (16,1)	19 768,5 20 107,2 (18,9)	100,3	97,1 à 103,6
ASC _I (ng•h/mL)	19 947,4 20 204,9 (16,0)	19 882,3 20 219,5 (18,8)	100,3	97,2 à 103,6
C _{max} (ng/mL)	2 433,1 2 472,8 (17,9)	2 373,6 2 423,1 (20,5)	102,5	98,1 à 107,1
T _{max} [#] (h)	3,50 (1,00-6,00)	3,00 (1,00 à 4,50)		
T _{1/2} [§] (h)	5,31 (42,3)	5,42 (48,1)		

* Pro-Sitagliptin Malate - Metformin Hydrochloride (sitagliptine, sous forme de malate de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) en comprimés à 50 mg/1 000 mg (Pro Doc Ltée).
† Janumet® (sitagliptine, sous forme de malate de sitagliptine/chlorhydrate de metformine) en comprimés à 50 mg/1 000 mg (Merck Canada Inc.) a été acheté au Canada.
Exprimé(e) sous forme de médiane (intervalle) seulement
§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude chez l'animal évaluant la cancérogénicité, la mutagenèse, l'altération de la fertilité et les effets sur la reproduction n'a été menée avec l'association de produits réunis dans les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine. Les données qui suivent reposent sur les observations provenant d'études réalisées séparément sur la sitagliptine et la metformine ainsi que sur les résultats d'une étude de toxicité de 16 semaines menée chez le chien et portant sur l'administration concomitante de sitagliptine et de metformine.

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Sitagliptine

La DL₅₀ 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 DL₅₀ 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

Sitagliptine et metformine

Des études précliniques portant sur la toxicocinétique et la toxicité de doses administrées par voie orale ont été menées chez le chien avec l'association de produits réunis dans les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine.

Dans une étude de 16 semaines portant sur la toxicité de doses orales, des chiens femelles ont reçu 20 mg/kg/jour de metformine administrée seule ou en association avec 2, 10 ou 50 mg/kg/jour de sitagliptine. Une ataxie ou des tremblements transitoires ont été observés dans le groupe recevant le traitement d'association à dose élevée. Ces signes étaient considérés comme un effet de la sitagliptine, ceux-ci ayant déjà été observés lors d'études antérieures menées chez des chiens ayant reçu la sitagliptine seule à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose sans effet pour tout changement relié au traitement était de 10 mg/kg/jour de sitagliptine + 20 mg/kg/jour de metformine, ce qui représente jusqu'à 6 fois l'exposition systémique chez l'humain à la dose de 100 mg/jour (avec la sitagliptine), et jusqu'à 2,5 fois l'exposition systémique chez l'humain à la dose de 2 000 mg/jour (avec la metformine).

Sitagliptine

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 post-dose, 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 :

Sitagliptine

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).

Chlorhydrate de metformine

Des études de cancérogénicité de longue durée ont été menées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et chez la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses

allant jusqu'à 900 mg/kg/jour et 1 500 mg/kg/jour, respectivement. Dans les deux cas, ces doses représentent environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, si on compare les surfaces corporelles. Aucun signe de cancérogénicité imputable à la metformine n'a été observé chez les souris mâles ou femelles. De même, aucun pouvoir tumorigène de la metformine n'a été décelé chez les rats mâles. Toutefois, une fréquence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été observée chez les rats femelles ayant reçu 900 mg/kg/jour.

Lors d'une étude de cancérogénicité au cours de laquelle des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour ont été administrées par voie cutanée chez la souris transgénique Tg.AC, aucun indice évoquant la cancérogénicité n'a été observé, ni chez les mâles ni chez les femelles.

Génotoxicité :

Sitagliptine

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*.

Chlorhydrate de metformine

Aucun effet mutagène de la metformine n'a été révélé à l'aide des épreuves *in vitro* suivantes : épreuve d'Ames (*S. typhimurium*), épreuve de mutation génétique (cellules de lymphome de souris) ou recherche d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats pour le test du micronoyau *in vivo* chez la souris se sont aussi révélés négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucune étude chez l'animal évaluant les effets sur la reproduction n'a été menée avec l'association de produits réunis dans les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine. Les données ci-dessous reposent sur les observations provenant d'études réalisées séparément sur la sitagliptine et la metformine.

Sitagliptine

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 liée 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.

Chlorhydrate de metformine

La fécondité des rats mâles ou femelles n'a pas été affectée par la metformine administrée à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, soit environ 3 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, si on compare les surfaces corporelles.

Lors d'une étude examinant les effets toxiques sur la fertilité et le développement, on a observé une diminution du poids des organes reproducteurs masculins chez les rats ayant reçu une dose plus élevée, soit 900 mg/kg/jour.

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Dans les deux cas, ces doses représentent environ 2 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain, si on compare les surfaces corporelles. La mesure des concentrations fœtales a montré la présence d'une barrière placentaire partielle à la metformine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE RÉFÉRENCE

1. JANUMET® (comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine) à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1 000 mg, numéro de contrôle de la présentation 242894, monographie de produit, Merck Canada Inc., 27 juillet 2021

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrPRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE Comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformin

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **L'acidose lactique** est une maladie rare, mais grave, caractérisée par l'accumulation d'acide dans le sang. L'acidose lactique peut causer la mort et doit être traitée à l'hôpital. PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE contient du chlorhydrate de metformine comme ingrédient médicamenteux. L'accumulation d'une trop grande quantité de metformine dans le sang est associée à un risque d'acidose lactique.

L'alcool augmente le risque d'acidose lactique lié à la metformine; vous devez éviter de consommer de l'alcool très souvent ou d'en consommer beaucoup en peu de temps pendant que vous prenez PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE.

Pourquoi PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est-il utilisé?

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est utilisé en plus d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2 :

- en monothérapie chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine seule ou qui sont actuellement traités par la sitagliptine et la metformine;
- en association avec une sulfonylurée chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine et une sulfonylurée;
- en association avec l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire;
- en association avec la pioglitazone chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine et la pioglitazone.

Comment PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE agit-il?

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE contient de la sitagliptine et de la metformine comme ingrédients médicinaux. Ces médicaments agissent ensemble afin de vous aider à mieux contrôler votre taux de sucre dans le sang.

La sitagliptine fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4

(inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4). Elle contribue à améliorer le taux d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, surtout après un repas. Elle aide aussi à diminuer la quantité de sucre fabriquée par l'organisme. La sitagliptine est peu susceptible d'entraîner une **hypoglycémie** (un faible taux de sucre dans le sang).

La metformine fait partie de la classe des biguanides, qui diminuent la quantité de sucre produite par le foie.

Quels sont les ingrédients de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE?

- Ingrédient médicamenteux : Malate de sitagliptine et chlorhydrate de metformine
- Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Les comprimés PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE contiennent de la sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine) et du chlorhydrate de metformine à 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1 000 mg.

Ne prenez pas PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine, à la metformine ou à tout autre composant d'PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE;
- vous êtes atteint de diabète instable ou de diabète insulino-dépendant (type 1);
- vous souffrez d'acidose métabolique (y compris d'acidocétose diabétique, ou vous avez déjà souffert d'acidocétose ou d'acidose lactique [taux élevé d'acide dans le sang]);
- vous présentez une maladie rénale grave;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous consommez de l'alcool très souvent ou vous consommez beaucoup d'alcool en peu de temps (consommation excessive);
- vous souffrez de troubles cardiaques graves ou d'une insuffisance cardiaque;
- votre taux d'oxygène dans le sang est trop faible (hypoxie). Cette situation peut survenir lorsque vous souffrez de maladies qui altèrent votre fréquence cardiaque et votre rythme respiratoire;
- vous subissez un stress, vous souffrez d'une grave infection ou d'un traumatisme, vous allez bientôt subir une intervention chirurgicale ou vous vous remettez d'une intervention chirurgicale;
- vous présentez une **déshydratation** grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau) ou un état de choc;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse;
- vous devez recevoir ou avez reçu une injection de produit de contraste pour un examen radiologique. Communiquez avec votre professionnel de la santé pour savoir quand interrompre le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et quand le reprendre.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-SITAGLIPTIN

MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez plus de 65 ans;
- vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas);
- 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;
- vous avez des problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque congestive (une affection caractérisée par un affaiblissement du cœur et par l'incapacité du cœur à pomper la quantité de sang nécessaire aux besoins de l'organisme);
- vous souffrez ou avez souffert de troubles rénaux graves;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez subi une transplantation d'organe;
- vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- vous avez une carence en vitamine B₁₂ ou souffrez d'anémie;
- vous souffrez d'hypothyroïdie (faible taux d'hormones thyroïdiennes).

Autres mises en garde à connaître :

Acidose lactique (concentrations élevées d'acide lactique dans le sang) :

- **Vous présentez un risque accru d'acidose lactique dans les cas suivants :**
 - vous souffrez de problèmes de reins graves;
 - vous avez des problèmes de foie;
 - vous présentez une insuffisance cardiaque congestive qui nécessite un traitement médicamenteux;
 - vous consommez beaucoup d'alcool (très souvent, ou occasionnellement de façon excessive);
 - vous êtes **déshydraté** (votre organisme a perdu une grande quantité de liquides organiques). Vous pouvez souffrir de déshydratation lorsque vous faites de la fièvre, que vous vomissez ou que vous souffrez de diarrhée. Une transpiration abondante causée par une activité physique intense et une consommation insuffisante de liquides peut également être à l'origine de la déshydratation. Informez votre professionnel de la santé si cette situation arrive;
 - vous devez subir certaines radiographies nécessitant l'injection d'un produit de contraste. Avisez votre professionnel de la santé si vous vous apprêtez à subir ces types de tests. Le traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE est habituellement interrompu avant et deux jours après un tel examen;
 - vous devez subir une intervention chirurgicale. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir si vous devez limiter ce que vous mangez et buvez avant votre opération. Si c'est le cas, vous devez cesser de prendre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE deux jours avant votre intervention chirurgicale. Attendez de pouvoir manger et boire de nouveau normalement avant de recommencer à prendre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE;
 - vous avez subi une crise cardiaque ou un AVC ou vous présentez une infection grave;
 - vous prenez d'autres médicaments.

Réactions cutanées graves et pancréatite :

- **PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE peut causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :**
 - **Pancréatite** (inflammation du pancréas) pouvant mettre la vie en danger et causer 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 après le début de votre traitement par PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE.

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 concomitante de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et d'une sulfonurée ou d'insuline peut provoquer une **hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang). Il peut s'avérer nécessaire de diminuer les doses de sulfonurée ou d'insuline pendant que vous prenez PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE. Si vous prenez PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE en association avec une sulfonurée ou avec l'insuline, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines.

Analyses de sang :

- PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE peut causer des anomalies dans les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et pendant votre traitement. Ces analyses pourraient permettre de vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang), le fonctionnement de votre foie et de votre glande thyroïde, le taux de vitamine B₁₂ 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.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Si vous commencez à prendre un nouveau médicament, informez-en votre professionnel de la santé.

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE peut interagir avec les produits suivants :

- autres médicaments contre le diabète (comme le glyburide);
- furosémide, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- nifédipine, utilisée pour traiter l'hypertension et la douleur thoracique;
- ranolazine, utilisée pour traiter la douleur thoracique;
- vandétanib, utilisé pour traiter le cancer de la thyroïde;

- dolutégravir, utilisé pour traiter l'infection par le VIH et le sida;
- cimétidine, utilisée pour traiter les problèmes d'estomac;
- certains anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), comme la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants de la classe des antivitamines K;
- autres médicaments qui tendent à causer un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) et qui peuvent entraîner un déséquilibre de la glycémie. Voici quelques exemples :
 - diurétiques thiazidiques et autres diurétiques (médicaments qui « éliminent l'eau »), utilisés pour traiter l'hypertension;
 - corticostéroïdes, utilisés pour traiter la douleur et l'enflure articulaires;
 - phénothiazines, utilisées pour traiter la schizophrénie;
 - médicaments pour la thyroïde;
 - œstrogènes ou œstrogènes avec progestatifs;
 - contraceptifs oraux (pilules anticonceptionnelles);
 - phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie;
 - acide nicotinique, utilisé pour traiter un taux de cholestérol élevé;
 - sympathomimétiques, utilisés pour traiter les troubles du cœur;
 - inhibiteurs calciques, utilisés pour traiter l'hypertension;
 - isoniazide, utilisé pour traiter la tuberculose;
 - β 2-agonistes, utilisés pour traiter les troubles respiratoires;
 - inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, utilisés pour traiter le glaucome, l'insuffisance cardiaque, l'épilepsie et d'autres affections.
- Les inhibiteurs de l'ECA, utilisés pour traiter l'hypertension, peuvent abaisser la glycémie et leur administration avec PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

Comment prendre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE :

- Prenez PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient en fonction des médicaments que vous prenez actuellement. Ne cessez pas de prendre PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE et ne changez pas la dose sans en parler avec votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose en fonction de votre glycémie.
- Prenez PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE avec de la nourriture pour éviter les maux d'estomac.

Posologie habituelle chez l'adulte :

PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE : Un comprimé, deux fois par jour.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la avec de la nourriture dès que vous vous apercevez de votre oubli, S'il est l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et revenez à votre horaire habituel.

Ne doublez pas votre dose de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE?

En prenant PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE, vous pourriez présenter d'autres effets secondaires que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette liste, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Nez bouché ou nez qui coule
- Mal de gorge
- Symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, nausées, vomissements, ballonnements abdominaux, maux d'estomac, flatulences et perte d'appétit)
- Céphalées
- Douleur articulaire
- Douleur dans les bras ou les jambes
- Dorsalgie
- Douleur musculaire
- Démangeaisons
- Vésicules

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquent			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang – lorsque le médicament est administré conjointement avec une sulfonylurée ou de l'insuline) : tremblements, transpiration, rythme cardiaque rapide, changement de la vision, faim, maux de tête et changements d'humeur.		√	
Rare			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur à l'estomac intense et prolongée qui peut être accompagnée de vomissements.			√
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire et enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse : vésicules ou dégradation de la peau.		√	
Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) : malaise ou sensation généralisée d'inconfort, de gêne ou de douleur; sensation de grande fatigue ou faiblesse; assoupissement, endormissement ou envie de plus en plus forte de dormir; tension artérielle basse, étourdissements ou sensation de tête légère; mains et pieds froids; battements de cœur lents ou irréguliers, difficulté à respirer; douleur musculaire inhabituelle; douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.			√
Encéphalopathie (affection du cerveau qui altère gravement la pensée) : faiblesse musculaire dans une région du corps, difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, secousses involontaires, tremblements, difficulté à parler ou à avaler, convulsions.			√
Problèmes à la thyroïde chez les patients présentant une diminution de leur fonction thyroïdienne : fatigue, sensation de froid, sécheresse de la peau, manque de mémoire et de concentration, gain de poids.		√	
Insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) : nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, essoufflement.			√
Anémie hémolytique (lorsque les globules rouges sont détruits plus rapidement que la moelle osseuse peut en fabriquer) : fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide, essoufflement, urine foncée, frissons et mal de dos.			√
Neuropathie périphérique (lésions aux nerfs des bras ou des jambes) : engourdissement progressif, picotements ou fourmillements aux pieds ou aux mains et qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras, douleurs vives, lancinantes ou pulsatiles ou sensation de froid douloureux ou de brûlure, sensibilité extrême au toucher, manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont touchés.			√
Très rare			
Carence en vitamine B₁₂ (diminution du taux de vitamine B₁₂ dans le sang) : fatigue, essoufflement, picotements ou engourdissement des doigts ou des		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
orteils, difficulté à marcher convenablement, irritabilité, confusion, sensibilité des mollets.			
Problèmes de foie : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : spasmes musculaires, faiblesse, urine brun-rouge (couleur du thé).			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consultez la page Web sur la déclaration des effets indésirables (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur ou • en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.</i></p>

Conservation :

Conservez à température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de PRO-SITAGLIPTIN MALATE / METFORMIN HYDROCHLORIDE :

- 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 à l'intention des 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>) ou en communiquant avec Pro Doc Ltée : <https://www.prodoc.qc.ca>, medinfo@prodoc.qc.ca ou en appelant au 1-800-361-8559.

Le présent dépliant a été préparé par

Pro Doc Ltée
Laval, Québec
H7L 3W9

Dernière révision : 9 janvier 2023