

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

**Pr Sandoz® Sitagliptin-Metformin XR**

sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)  
et chlorhydrate de metformine,  
comprimés à libération modifiée, 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg et 100 mg/1 000 mg, voie  
orale

Associations composées d'antihyperglycémiant oraux

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, (QC) Canada  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
2022-07-13

Numéro de contrôle de la présentation : 247757

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	8
4.5 Dose oubliée .....	8
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	19
7.1.1 Femmes enceintes .....	19
7.1.2 Allaitement .....	20
7.1.3 Enfants .....	20
7.1.4 Personnes âgées .....	20
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>21</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	21
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	22
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	30
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	30

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	32
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>34</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	34
9.3	Interactions médicament-comportement .....	34
9.4	Interactions médicament-médicament.....	35
9.5	Interactions médicament-aliment.....	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	38
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>38</b>
10.1	Mode d'action .....	38
10.2	Pharmacodynamie.....	41
10.3	Pharmacocinétique .....	43
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>48</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>50</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	50
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	60
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>65</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>65</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>69</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>70</b>

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

### 1 INDICATIONS

- Sandoz Sitagliptin-Metformin XR (sitagliptine/chlorhydrate de metformine à libération modifiée) sont indiqués comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints d'un 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'association** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont indiqués comme traitement d'association de trois médicaments chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 pour 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 une maîtrise glycémique adéquate (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

#### 1.1 Enfants

- **Enfants (< 18 ans)** : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées ( $\geq 65$  ans)** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doivent être utilisés 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](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 m<sup>2</sup>) ou d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRST), 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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'hypoxémie, comme une insuffisance respiratoire, 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, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme – Acidose lactique](#)).
- On doit conseiller aux patients traités avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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, Endocrinien/métabolisme – Acidose lactique](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 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 m<sup>2</sup> et inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- Des rapports ont signalé des comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR partiellement dissous éliminés dans les selles. Si un patient signale qu'il a vu des résidus de comprimés dans ses selles, le professionnel de la santé doit évaluer dans quelle mesure la glycémie est bien maîtrisée (voir [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT](#)). S'il s'avère que la glycémie n'est pas bien maîtrisée, il doit envisager d'autres traitements.
- **Utilisation concomitante d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline (p. ex., une sulfonylurée)** Lorsque Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 Dose recommandée et modification posologique

En ce qui concerne la teneur suivante de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR:

- comprimés à libération modifiée de sitagliptine à 50 mg/chlorhydrate de metformine à 500 mg
- comprimés à libération modifiée de sitagliptine à 50 mg/chlorhydrate de metformine à 1 000 mg

**Deux comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doivent être pris par voie orale une fois par jour pendant un repas**, préférablement en soirée. L'administration de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR avec des aliments accroît la concentration plasmatique de la metformine. Les deux comprimés doivent être pris l'un immédiatement après l'autre et, afin de conserver les propriétés du mécanisme de libération modifiée des comprimés, il ne faut pas les couper, les casser, les écraser ou les croquer avant de les avaler.

En ce qui concerne la teneur suivante de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR :

- comprimés à libération modifiée de sitagliptine à 100 mg/chlorhydrate de metformine à 1 000

mg

**Un seul comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doit être pris par voie orale une fois par jour pendant un repas**, préférablement en soirée. L'administration de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR avec des aliments accroît la concentration plasmatique de la metformine. Afin de conserver les propriétés du mécanisme de libération modifiée des comprimés, il ne faut pas les couper, les casser, les écraser ou les croquer avant de les avaler.

**Chez les patients traités avec la metformine (seule ou en association avec une sulfonylurée, la pioglitazone ou l'insuline)**, la dose quotidienne totale recommandée de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 avec la sitagliptine et la metformine** qui passent à Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, puis périodiquement par la suite, car la posologie doit être ajustée selon la fonction rénale. Chez les patients dont le DFGe est  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , une surveillance plus énergique de biomarqueurs glycémiques et rénaux ainsi que de l'apparition de signes et de symptômes d'une atteinte de la fonction rénale est recommandée, surtout si le DFGe est en deçà de  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ), d'insuffisance rénale au stade terminal ou requérant une hémodialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Aucun ajustement de la posologie de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) ou modérée (DFGe  $\geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ).

Il n'est pas recommandé d'amorcer un traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR chez les patients dont le DFGe est  $\geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Chez ceux qui prennent Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et dont le DFGe passe sous le seuil de  $45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , il convient d'évaluer les bienfaits liés à la poursuite du traitement par rapport aux risques qui y sont associés et de limiter la dose de la sitagliptine à 50 mg une fois par jour :

- Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/500 mg – 1 comprimé une fois par jour
- Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/1 000 mg – 1 comprimé une fois par jour

Il faut cesser le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR si le DFGe du patient passe ultérieurement sous le seuil de  $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

Interruption du traitement en raison d'examen radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés : Il faut suspendre l'administration de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; 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 avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR une fois que la fonction rénale est jugée stable et acceptable (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Insuffisance hépatique** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ne doivent pas être administrés 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 d'utilisation chez les enfants.

**Personnes âgées ( $\geq 65$  ans)** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doivent être pris par voie orale avec un repas.

#### 4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, il devrait 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR au même moment.

### 5 SURDOSAGE

#### *Sitagliptine*

En cas de surdosage, 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 symptomatique, 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. Cependant, en cas de surdosage, il est probable que les effets indésirables soient de plus

grande intensité. Parmi ces effets indésirables, on compte malaise épigastrique, nausées et vomissements, suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération modifiée : sitagliptine à libération immédiate (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) / chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 50 mg/500 mg, 50 mg/1 000 mg et 100 mg/1 000 mg	Cellulose microcristalline, gallate de propyle, hypromellose, macrogol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéaryl fumarate de sodium, talc. L'enrobage contient les ingrédients non médicinaux suivants: hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, bleu FD & C # 2. Le Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 50 mg / 500 mg contient des ingrédients non médicinaux supplémentaires: oxyde ferrosoferrique et oxyde de fer rouge. Le Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 50 mg / 1000 mg contient un ingrédient non médicinaux supplémentaire oxyde de fer jaune

### Sandoz Sitagliptin-Metformin XR

Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/500 mg est bleu clair, biconvexe, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « SU » gravée sur un côté. Les comprimés sont offerts en

flacon de 56, 60 et 360.

Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/1 000 mg est vert, biconvexe, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « SC » gravée sur un côté. Les comprimés sont offerts en flacon de 56, 60 et 260.

Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 100 mg/1 000 mg est bleu, biconvexe, de forme ovale et enrobé par film. Il porte l'inscription « SI » gravée sur un côté. Les comprimés sont offerts en flacon de 28, 30 et 260.

Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR est constitué d'un noyau de metformine à libération prolongée recouvert d'une couche de sitagliptine à libération immédiate. La couche de sitagliptine est enrobée d'un film polymérique soluble servant à masquer le goût.

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pour administration orale est offert sous forme de comprimé renfermant 64,25 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté (équivalent à 50 mg de sitagliptine sous forme de base libre) et 500 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/500 mg) ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/1 000 mg). De plus, Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pour administration orale est offert sous forme de comprimé renfermant 128,5 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté (équivalent à 100 mg de sitagliptine sous forme de base libre) et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 100 mg/1 000 mg).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) » de la section 3.

### Généralités

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR ne doivent pas être utilisés chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

### 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'hypoxémie) a été lié à l'acidose

lactique et peut entraîner une azotémie pré rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#)). En présence de telles affections, le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). On doit aviser les patients recevant Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 des machines potentiellement dangereuses.

### **Endocrinien/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 antidiabétique (telle une sulfonylurée ou de l'insuline) ou de l'alcool de façon concomitante. 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 hypoglycémisants. 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 tests 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 pour laquelle ils ne recevaient aucun traitement ou à des patients présentant 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 pour laquelle ils sont traités avec la lévothyroxine, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou cessée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Acidose lactique :**

#### *Chlorhydrate de metformine*

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, qui survient à la suite de l'accumulation de metformine pendant le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR. 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 hypoxémie 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 patients-années, et environ 0,015 décès par 1 000 patients-années). 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 lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. 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 traités avec la 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 du médicament.

De plus, il faut interrompre immédiatement l'administration de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR en présence de toute affection liée à une hypoxémie, 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 traités avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 artérielle 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 la glycémie équilibrée 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 à l'origine de l'apparition tardive de ces symptômes.

Chez les patients traités au moyen de la 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 avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hépatique/biliaire/pancréatique et Rénal](#)).

Les médecins doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes évoquant une acidose lactique. En présence de tout type d'acidose, le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 atteints de diabète auparavant bien maîtrisé au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR immédiatement et prendre les mesures de soutien appropriées.

**Perte de la maîtrise 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.

Celui-ci se distingue de l'échec primaire, caractérisé par l'inefficacité du médicament lors du traitement initial. En cas d'échec secondaire avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

*Chlorhydrate de metformine*

Une perte temporaire de la maîtrise 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, quel qu'il soit. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et de le remplacer temporairement par de l'insuline. Le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pourra être repris une fois l'épisode aigu terminé.

**Taux de vitamine B<sub>12</sub> :***Chlorhydrate de metformine*

Des troubles de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> ont été signalés chez certains patients traités au moyen de la 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pendant une longue période.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées de 28 semaines, on a observé une diminution du taux sérique de vitamine B<sub>12</sub>, 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 B<sub>12</sub>. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans chez les patients traités au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR. Les anomalies apparentes doivent également être évaluées et prises en charge de façon adéquate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). Certaines personnes (qui présentent un apport en vitamine B<sub>12</sub> ou en calcium insuffisant

ou qui absorbent mal une de ces substances) semblent prédisposées à une réduction du taux de vitamine B<sub>12</sub> sous les valeurs normales.

Un traitement prolongé au moyen de la metformine a été associé à une diminution de la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> qui peut causer une neuropathie périphérique. Des cas graves de neuropathie périphérique ont été associés au traitement avec la metformine, l'un des composants de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, en présence d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

### **Hématologique**

#### *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 tests de laboratoire](#)).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

**Fonction hépatique** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 de la sitagliptine, l'un des composants de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR. Au cours d'une étude à long terme portant sur les paramètres cardiovasculaires (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), deux décès en raison d'une pancréatite aiguë ont été confirmés par le comité d'évaluation chez les patients traités avec la sitagliptine, comparativement à aucun décès de cette nature chez les patients recevant le placebo. Après l'instauration d'un traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 lithiase biliaire, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

#### *Chlorhydrate de metformine*

Des cas graves de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant de la 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.

#### **Immunitaire**

##### **Réactions d'hypersensibilité :**

##### *Sitagliptine*

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités avec la sitagliptine, l'un des composants de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR. Ces réactions étaient, entre autres, l'anaphylaxie, l'angioedème et des maladies cutanées exfoliatrices, notamment le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement avec la sitagliptine, certains cas ayant été rapportés après la première dose. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4). Lorsque cela est indiqué 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre du programme clinique pour la sitagliptine. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine n'a pas été établi chez ces patients.

#### **Surveillance et tests de laboratoire**

**Glycémie et taux d'HbA1c :** La réponse au traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA1c.

**Hématologie :** Une évaluation initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex., hémoglobine/hématocrite et indices globulaires) doit être réalisée régulièrement. Bien que l'anémie mégalo-blastique soit rarement liée à l'emploi de la metformine, la possibilité d'une carence en vitamine B<sub>12</sub> doit être exclue si l'on en soupçonne la présence. Il faut donc effectuer périodiquement le dosage sérique de la vitamine B<sub>12</sub> chez les patients qui reçoivent Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pendant une longue période, surtout chez les patients atteints d'anémie ou de neuropathie (voir 7

[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/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 présentant une hypothyroïdie pour laquelle ils sont traités avec la lévothyroxine, surtout lorsqu'une thyroïdothérapie est amorcée, modifiée ou abandonnée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

**Fonction rénale** : Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients présentant un DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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 m<sup>2</sup> (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout traitement concomitant avec un autre médicament qui pourrait avoir une incidence sur cette fonction (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR deux jours avant l'intervention chirurgicale. Une fois que les patients ont recommencé à se nourrir et que le fonctionnement rénal a été vérifié, jugé stable et donc acceptable, le traitement peut être réinstauré (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### Rénal

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)].

Avant d'amorcer un traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, puis périodiquement, une évaluation de la fonction rénale s'impose. Une surveillance plus énergique de biomarqueurs glycémiques et rénaux ainsi que de l'apparition de signes et de 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 m<sup>2</sup>, surtout si le DFGe est en deçà de 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 effets indésirables rénaux, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été observés pendant les études cliniques et la période qui a suivi la commercialisation de la sitagliptine, l'un des composants de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR avec ces médicaments en particulier peut augmenter le risque d'acidose lactique associée à la metformine et, par conséquent, une surveillance plus fréquente des patients à qui de tels médicaments sont prescrits doit être envisagée.

Examens radiologiques réalisés à l'aide de produits de contraste iodés (p. ex., urographie intraveineuse, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomодensitométrie 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 traités avec la metformine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Par conséquent, chez les patients dont le DFGe est d'au moins 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 suspendre l'administration de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, sont limitées. Dans le cadre des soins courants prodigués aux 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, après leur commercialisation. Les patients dont le cas a fait l'objet d'un signalement 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et envisager d'adresser le patient à un dermatologue afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'ayant été effectuée chez les femmes enceintes, l'innocuité de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR ou de chacun de leurs composants administrés pendant la grossesse n'a pas été établie. En cas de grossesse, on doit cesser le traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des 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. Par conséquent, l'innocuité de la sitagliptine chez la femme enceinte est inconnue.

#### *Chlorhydrate de metformine*

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin 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 l'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, Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

### 7.1.2 Allaitement

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude sur les composants réunis dans Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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, ni Sandoz Sitagliptin-Metformin XR ne doivent être utilisés 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 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, Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doivent être utilisés 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, Rénal](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

#### *Sitagliptine*

Dans les études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Bien que, selon ces études et d'autres données cliniques rapportées, aucune différence n'ait été décelée entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées. La fonction rénale doit être évaluée chez les personnes âgées avant de commencer le 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 que l'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 prise de 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 sulfonylurée 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'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient également similaires entre la sitagliptine et le placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les études avec la sitagliptine administrée seule (études contrôlées 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 sulfonylurée ou l'insuline, était l'hypoglycémie.

#### *Chlorhydrate de metformine*

Les effets indésirables les plus fréquemment associés à la metformine (sitagliptine/metformine) sont la diarrhée, les nausées et les maux d'estomac. Des effets indésirables semblables ont été observés chez des patients traités au moyen de produits à base de metformine à libération modifiée. L'acidose lactique est un effet indésirable 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](#)].

**Affections gastro-intestinales** : Très fréquentes (> 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 au moyen de 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.

**Troubles du goût et de l'odorat** : Fréquents ( $\geq 1/100$ ) : Au début du traitement, on observe souvent une altération du goût, comme la perception d'un goût métallique.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Très rares ( $< 1/10\ 000$  et cas isolés) : Dans le cadre des études cliniques contrôlées, 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.

**Affections 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.

**Affections hépatobiliaires** : 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 avec la metformine.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

*Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.*

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

Les taux des effets indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude clinique de 24 semaines, contrôlée par placebo, auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) en association avec la metformine comme traitement d'appoint, sont présentés au tableau 2.

**Tableau 2 - Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo, avec la sitagliptine en association avec la metformine comme traitement d'appoint**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>		
Vertiges	5 (1,1)	4 (1,7)
<b>Affections oculaires</b>		
Vision brouillée	1 (0,2)	3 (1,3)
<b>Affections gastro-intestinales</b>		

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Douleur abdominale	2 (0,4)	6 (2,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	6 (1,3)	2 (0,8)
Constipation	5 (1,1)	1 (0,4)
Diarrhée	11 (2,4)	6 (2,5)
Nausées	6 (1,3)	2 (0,8)
Vomissements	5 (1,1)	2 (0,8)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	2 (0,4)	4 (1,7)
Œdème périphérique	4 (0,9)	3 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	12 (2,6)	6 (2,5)
Bronchite aiguë	2 (0,4)	3 (1,3)
Gastro-entérite	4 (0,9)	5 (2,1)
Grippe	19 (4,1)	12 (5,1)
Rhinopharyngite	19 (4,1)	7 (3,0)
Pharyngite	6 (1,3)	1 (0,4)
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 supérieures	34 (7,3)	22 (9,3)
Infection urinaire	9 (1,9)	2 (0,8)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>		
Contusion	5 (1,1)	1 (0,4)
<b>Investigations</b>		
Augmentation de la glycémie	3 (0,6)	6 (2,5)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	2 (0,4)	7 (3,0)
Hypoglycémie	6 (1,3)	5 (2,1)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	14 (3,0)	1 (0,4)
Dorsalgie	15 (3,2)	6 (2,5)
Spasmes musculaires	1 (0,2)	3 (1,3)
Myalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Douleur aux extrémités	5 (1,1)	4 (1,7)
Douleur à l'épaule	3 (0,6)	3 (1,3)
<b>Affections du système nerveux</b>		
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)

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
<b>Affections psychiatriques</b>		
Insomnie	5 (1,1)	3 (1,3)
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
Lithiase rénale	3 (0,6)	3 (1,3)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	14 (3,0)	4 (1,7)
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	7 (1,5)	6 (2,5)

Les nausées constituaient le seul effet indésirable relié au médicament rapporté par l'investigateur qui est survenu à une fréquence  $\geq 1$  % chez les patients traités avec la sitagliptine (1,1 %) et supérieure à celle observée chez les sujets du groupe placebo (0,4 %).

Les effets indésirables, indépendamment du lien de causalité, rapportés chez  $\geq 1$  % des patients dans des études regroupées d'une durée pouvant atteindre un an et visant à comparer l'association de la sitagliptine et de la metformine à celle d'une sulfonylurée (glipizide) et de la metformine sont présentés au tableau 3.

**Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans des études cliniques pouvant atteindre un an à double insu avec la sitagliptine en association avec la metformine comme traitement d'appoint, comparativement à une sulfonylurée (glipizide) et la metformine**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 979	Placebo + metformine n = 748
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
Douleur abdominale	10 (1,0)	6 (0,8)
Douleur dans le haut de l'abdomen	13 (1,3)	7 (0,9)
Constipation	17 (1,7)	13 (1,7)
Diarrhée	42 (4,3)	36 (4,8)
Dyspepsie	14 (1,4)	12 (1,6)
Nausées	19 (1,9)	16 (2,1)
Douleur dentaire	2 (0,2)	13 (1,7)
Vomissements	11 (1,1)	9 (1,2)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Fatigue	20 (2,0)	8 (1,1)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	10 (1,0)	6 (0,8)
Œdème périphérique	16 (1,6)	14 (1,9)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	27 (2,8)	22 (2,9)
Cellulite	7 (0,7)	10 (1,3)

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 979	Placebo + metformine n = 748
Gastro-entérite	19 (1,9)	13 (1,7)
Gastro-entérite virale	8 (0,8)	9 (1,2)
Zona (herpes zoster)	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 urinaire	41 (4,2)	21 (2,8)
<b>Investigations</b>		
Diminution de la glycémie	5 (0,5)	16 (2,1)
Augmentation de la glycémie	13 (1,3)	5 (0,7)
Gain de poids	1 (0,1)	8 (1,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	10 (1,0)	6 (0,8)
Hypoglycémie	32 (3,3)	217 (29,0)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	34 (3,5)	29 (3,9)
Dorsalgie	39 (4,0)	32 (4,3)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	8 (1,1)
Douleur au cou	4 (0,4)	8 (1,1)
Arthrose	18 (1,8)	5 (0,7)
Douleur aux extrémités	23 (2,3)	9 (1,2)
Douleur à l'épaule	7 (0,7)	14 (1,9)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissements	26 (2,7)	14 (1,9)
Céphalées	34 (3,5)	31 (4,1)
Hypoesthésie	3 (0,3)	11 (1,5)
<b>Affections psychiatriques</b>		
Anxiété	13 (1,3)	7 (0,9)
Dépression	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnie	12 (1,2)	11 (1,5)
<b>Affections des organes reproducteurs et du sein</b>		
Dysfonction érectile	6 (0,6)	8 (1,1)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	19 (1,9)	23 (3,1)
Douleur pharyngolaryngée	10 (1,0)	9 (1,2)
Congestion des sinus	5 (0,5)	8 (1,1)
Eczéma	4 (0,4)	12 (1,6)
<b>Affections vasculaires</b>		
Hypertension	33 (3,4)	29 (3,9)

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

Les taux des effets 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 et le glimépiride (sitagliptine, n = 116; placebo, n = 113) sont présentés au tableau 4. La fréquence globale des effets 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 – Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des patients d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée (glimépiride)**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + glimépiride n=116	Placebo + metformine + glimépiride n=113
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>		
Vertiges	2 (1,7)	0 (0,0)
<b>Troubles oculaires</b>		
Rétinopathie diabétique	0 (0,0)	2 (1,8)
Vision brouillée	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 (1,7)	2 (1,8)
Constipation	4 (3,4)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,9)	4 (3,5)
Dyspepsie	3 (2,6)	2 (1,8)
Gastrite	0 (0,0)	4 (3,5)
Douleur dentaire	2 (1,7)	2 (1,8)
Vomissements	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>		
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	2 (1,7)	1 (0,9)
Pyrexie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	2 (1,7)	2 (1,8)
Gastro-entérite	3 (2,6)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,7)	2 (1,8)
Grippe	3 (2,6)	2 (1,8)
Rhinopharyngite	7 (6,0)	9 (8,0)
Pharyngite	1 (0,9)	3 (2,7)
Pneumonie	3 (2,6)	0 (0,0)

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + glimépiride n=116	Placebo + metformine + glimépiride n=113
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 urinaire	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Lésions, intoxications et complications d'une intervention</b>		
Chute	0 (0,0)	3 (2,7)
Polytraumatisme	1 (0,9)	2 (1,8)
<b>Investigations</b>		
Diminution de la glycémie	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	19 (16,4)	1 (0,9)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	5 (4,3)	1 (0,9)
Dorsalgie	1 (0,9)	2 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (1,7)	1 (0,9)
Arthrose	2 (1,7)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	4 (3,4)	1 (0,9)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	3 (2,6)	1 (0,9)
Céphalées	8 (6,9)	3 (2,7)
Hypoesthésie	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	2 (1,8)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Asthme	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Prurit	2 (1,7)	1 (0,9)
Éruption cutanée	2 (1,7)	1 (0,9)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	2 (1,7)	0 (0,0)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine et une sulfonyleurée, 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  $\geq 1$  % chez les patients traités avec la sitagliptine, administrée en association avec la metformine et une sulfonyleurée, et supérieure à 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 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  $\geq 5\%$  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 – Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des patients d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo, avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et l'insuline**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + insuline n=229	Placebo + metformine + insuline n=233
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
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)
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>		
Asthénie	3 (1,3)	1 (0,4)
Fatigue	0 (0,0)	3 (1,3)
<b>Infections et infestations</b>		
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 urinaire	5 (2,2)	5 (2,1)
Infection virale	0 (0,0)	3 (1,3)
<b>Investigations</b>		
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	3 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie	35 (15,3)	19 (8,2)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	1 (0,4)	5 (2,1)
Spasmes musculaires	0 (0,0)	4 (1,7)
Douleur musculosquelettique	2 (0,9)	3 (1,3)
Douleur aux extrémités	4 (1,7)	2 (0,9)
<b>Affections du système nerveux</b>		
Étourdissements	2 (0,9)	3 (1,3)
Céphalées	3 (1,3)	2 (0,9)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
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'effets 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 – Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1$  % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 26 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + pioglitazone n=157	Placebo + metformine + pioglitazone n=156
<b>Troubles auditifs et labyrinthiques</b>		
Bouchon de cérumen	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Troubles oculaires</b>		
Conjonctivite	3 (1,9)	1 (0,6)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	2 (1,3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Douleur dans le haut de l'abdomen	1 (0,6)	2 (1,3)
Constipation	2 (1,3)	1 (0,6)
Carie dentaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Diarrhée	3 (1,9)	4 (2,6)
Dyspepsie	1 (0,6)	2 (1,3)
Gastrite	0 (0,0)	2 (1,3)
Douleur dentaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Vomissements	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles généraux et au point d'administration</b>		
Fatigue	0 (0,0)	2 (1,3)
OEdème périphérique	3 (1,9)	7 (4,5)
<b>Infections et infestations</b>		
Bronchite	3 (1,9)	1 (0,6)
Cellulite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,3)	0 (0,0)
Zona	2 (1,3)	0 (0,0)
Grippe	2 (1,3)	3 (1,9)
Rhinopharyngite	5 (3,2)	5 (3,2)
Abcès dentaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (8,3)	14 (9,0)
Infection urinaire	5 (3,2)	6 (3,8)
<b>Lésions, empoisonnement et complications d'une intervention</b>		
Claquage musculaire	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Investigations</b>		
Élévation de la créatine-phosphokinase sanguine	1 (0,6)	3 (1,9)
Diminution du débit de filtration glomérulaire	2 (1,3)	0 (0,0)

**Tableau 6 – Effets indésirables rapportés chez  $\geq 1\%$  des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 26 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec la sitagliptine comme traitement d’appoint à la metformine et à la pioglitazone**

Organisme entier/système organique Effets indésirables	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + pioglitazone n=157	Placebo + metformine + pioglitazone n=156
Augmentation du nombre de lymphocytes	2 (1,3)	1 (0,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	2 (1,3)	1 (0,6)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hyperglycémie	2 (1,3)	2 (1,3)
Hypoglycémie	10 (6,4)	7 (4,5)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	2 (1,3)	3 (1,9)
Dorsalgie	7 (4,5)	4 (2,6)
Spasmes musculaires	2 (1,3)	0 (0,0)
Douleur musculosquelettique	3 (1,9)	4 (2,6)
Douleur aux extrémités	5 (3,2)	2 (1,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	1 (0,6)	2 (1,3)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Dépression	4 (2,5)	1 (0,6)
Stress	2 (1,3)	0 (0,0)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Toux	2 (1,3)	2 (1,3)
Douleur oropharyngée	2 (1,3)	0 (0,0)
Rhinite allergique	2 (1,3)	0 (0,0)

Dans une étude portant sur le traitement d’association avec la metformine et la pioglitazone, l’hypoglycémie (sitagliptine : 3,2 %; placebo : 1,9 %) constituait le seul effet indésirable relié au médicament rapporté par l’investigateur qui est survenu à une fréquence  $\geq 1\%$  chez les patients traités avec la sitagliptine et supérieure à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

### 8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Dans les études cliniques portant sur Sandoz Sitagliptin-Metformin XR menées chez les enfants âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2, le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes. Chez les enfants, Sandoz Sitagliptin-Metformin XR a été associé à un risque accru d’hypoglycémie, peu importe l’insulinothérapie administrée en concomitance.

### 8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

#### **Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques ( $\geq 0,1\%$ et $< 1\%$ )**

**[reliés au médicament et à une fréquence supérieure à celle du placebo]**

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

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

**Affections oculaires** : vision brouillée

**Affections gastro-intestinales** : malaise abdominal, douleur dans le haut de l'abdomen, sensibilité abdominale, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulences, syndrome du côlon irritable, oesophagite par reflux, selles fréquentes, haut-le-cœur, hypersécrétion salivaire

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

**Affections 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

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : raideur musculaire, fatigue musculaire

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

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

**Affections du rein et des voies urinaires** : troubles rénaux

**Affections des organes de reproduction et du sein** : balanoposthite, dysménorrhée, dysfonction érectile

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux

**Affections 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

**Affections vasculaires** : hypotension orthostatique

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

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

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

La fréquence des cas de pancréatite confirmés par le comité d'évaluation était plus élevée chez les patients ayant reçu la sitagliptine (0,3 %) que chez ceux ayant reçu le placebo (0,2 %). Un nombre plus élevé de cas graves de pancréatite a été observé chez les patients ayant reçu la sitagliptine et 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 ayant reçu le placebo.

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

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

##### Conclusions de l'essai clinique

###### *Sitagliptine*

Les taux d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ont été similaires chez les patients traités avec la sitagliptine à 100 mg et les sujets recevant un 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 de l'augmentation du nombre de neutrophiles). Dans les études avec un comparateur actif, soit une sulfonylurée (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	Phosphatase alcaline (UI/L)	Acide urique (mg/dL)	Leucocytes (cellules/mcL)
Contrôlée par placebo <sup>1</sup>	Sitagliptine	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Contrôlée par un comparateur actif <sup>2</sup>	Sitagliptine	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizide	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

<sup>1</sup> Sitagliptine en association avec la metformine – Étude contrôlée par placebo, voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)

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

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

###### *Chlorhydrate de metformine*

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées de 29 semaines, on a observé une réduction asymptomatique de la concentration sérique de vitamine B<sub>12</sub> 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 prenant de la 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 avec la metformine après la commercialisation du produit chez les patients qui présentent un déficit en vitamine B<sub>12</sub> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observées après la mise in](#)

[marché](#)).

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Comme ces effets indésirables sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie hémolytique, qui a eu une issue fatale dans certains cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Affections gastro-intestinales** : 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.

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

**Affections du système immunitaire** : réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, angioedème, 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](#)).

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, myalgie, douleur aux extrémités, dorsalgie, rhabdomyolyse.

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

**Affections du rein et des voies urinaires** : détérioration de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

**Affections 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 la metformine ensemble; cependant, de telles études ont été réalisées avec chacun des composants de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, soit la sitagliptine et la metformine.

L'administration conjointe de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et d'une sulfonylurée peut provoquer une hypoglycémie, en particulier si ces agents sont administrés chez des patients qui reçoivent déjà d'autres médicaments qui potentialisent l'effet des sulfonylurées, 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. Par conséquent, 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. Par conséquent, elle est moins susceptible d'interagir avec les médicaments fortement liés à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, comparativement aux sulfonylurées 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR n'ont pas été étudiés de façon particulière. On doit demander aux patients traités au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR d'éviter toute consommation abusive d'alcool, aiguë ou chronique, car celle-ci potentialise les effets 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 de consommer de l'alcool et des 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 du CYP3A4, du CYP2C8 et du 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 pouvant être significatives sur le plan clinique 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 de sitagliptine à 100 mg et d'une seule dose orale de cyclosporine à 600 mg a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps et la C<sub>max</sub> de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces variations modestes de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme étant significatives sur le plan clinique. La clairance rénale de la sitagliptine ne s'est pas non plus trouvée modifiée de manière significative. Par conséquent, on ne devrait 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 du CYP2C9, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses de sitagliptine. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ne sont pas attendues avec les autres sulfonylurées (p. ex., le glipizide, le tolbutamide et le glimépiride) qui, à l'instar du glyburide, sont principalement métabolisées par le CYP2C9.

**Simvastatine** : La pharmacocinétique de la simvastatine, un substrat du 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 le 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 le CYP2C8. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec la pioglitazone puisque la voie métabolique de cette dernière est principalement régie par le CYP2C8 et le CYP3A4.

**Warfarine** : L'administration quotidienne de doses multiples de sitagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique d'une seule dose de warfarine, 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). Étant donné que l'isomère S(-) de la warfarine est principalement métabolisé par le CYP2C9, ces données appuient également la conclusion selon laquelle la sitagliptine n'est pas un inhibiteur du CYP2C9.

**Contraceptifs oraux** : L'administration concomitante de sitagliptine et de contraceptifs oraux n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique du noréthindrone ou de l'éthinylestradiol 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 médicamenteuses, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de furosémide chez des volontaires en santé a entraîné une modification des paramètres pharmacocinétiques des 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<sub>max</sub> 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 sur les interactions suivant l'administration à long terme de la metformine conjointement avec le furosémide.

**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<sub>max</sub> 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 la T<sub>max</sub> 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 médicamenteuses, de telles réactions ont été observées à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples de metformine conjointement avec la cimétidine. En effet, on a constaté une hausse de la concentration maximale et de l'ASC plasmatiques et sanguines de la metformine de 60 % et de 40 %, respectivement. 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 de la maîtrise 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, au besoin.

**Anticoagulants** : L'administration conjointe de la phenprocoumone, un anticoagulant, et de la metformine a entraîné une augmentation de 20 % de la vitesse d'élimination de la phenprocoumone. Par conséquent, 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 la prothrombine peut survenir après l'arrêt du traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, 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 oestrogènes, les oestrogènes avec progestatifs, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les sympathicomimétiques, les inhibiteurs des canaux calciques, l'isoniazide et les  $\beta$ 2-agonistes. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent quant à eux entraîner une baisse de la glycémie. Les patients qui reçoivent Sandoz Sitagliptin-Metformin XR conjointement avec l'un de ces produits doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de conserver une maîtrise glycémique adéquate. 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

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR n'a pas d'interactions connues avec les aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

#### *Sitagliptine*

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

#### *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*

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR réunissent deux antihyperglycémiantes possédant des modes d'action complémentaires permettant d'améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), et le chlorhydrate de metformine, un médicament de la classe des biguanides. Sandoz Sitagliptin-Metformin XR ciblent 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 l'enzyme dipeptidyl peptidase-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 sont une nouvelle 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, par l'intermédiaire de 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 donc, 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 GLP1 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, augmentant ainsi la concentration plasmatique des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine stimule la libération d'insuline et abaisse le taux de glucagon de façon gluco-dépendante.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon entraînent une diminution du taux d'hémoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. 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 nécessiter plus de 6 heures. Selon les résultats des études menées chez les animaux à l'aide de la technique de marquage au <sup>14</sup>C, 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 deux 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 insulinique.

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<sub>f</sub> 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 néoglycogénèse 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. Cependant, cet effet varie en fonction du type et de la dose de biguanide administré, de l'état nutritionnel de l'espèce animale évaluée et du modèle expérimental.

L'inhibition de la néoglycogénèse 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.

Des données récentes semblent indiquer que 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 lipogénèse stimulée par l'insuline, un autre effet observé, semble due cependant 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 diabétiques obèses.

## 10.2 Pharmacodynamie

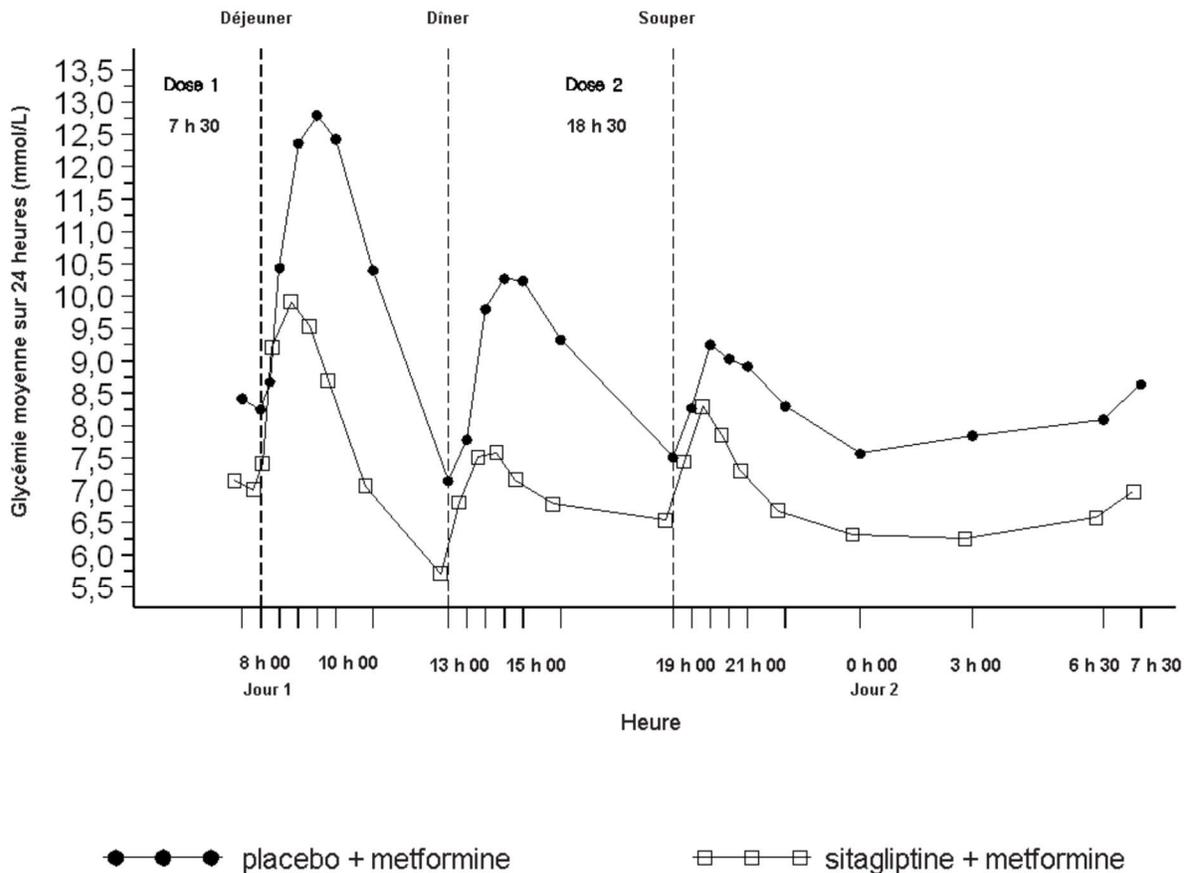
### *Sitagliptine*

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, entraînant une augmentation de deux à trois fois des concentrations sériques des formes actives de GLP-1 et de GIP. Ceci a entraîné une hausse des taux plasmatiques d'insuline et du peptide C, une diminution de la concentration du glucagon et de

la glycémie à jeun et une réduction des 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 raison de 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 avec la sitagliptine à 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine ou avec 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 donne à penser 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 du 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 la 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 raison de 100 mg (n = 81) ou de 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 la maîtrise 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 l'observation clinique voulant que l'action hypoglycémiante de la metformine prenne du temps pour pleinement s'exprimer et aussi que l'activité ne soit 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 GLP1 total. L'administration conjointe de la sitagliptine et de la 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. La signification de ces résultats, en ce qui concerne la variation de la maîtrise glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2, demeure incertaine.

## **10.3 Pharmacocinétique**

Les résultats d'études menées chez des sujets en santé ont démontré que les comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine à 50 mg/500 mg et à 100 mg/1 000 mg ont une bioéquivalence comparable à celle de doses correspondantes de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine administrées conjointement sous forme de comprimés distincts (comprimés et comprimés à libération prolongée, respectivement).

Après l'administration unique quotidienne de deux comprimés à libération modifiée de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine à 50 mg/1 000 mg avec le repas du soir pendant sept jours chez des adultes en santé, l'état d'équilibre de la sitagliptine et de la metformine a été atteint aux jours 4 et 5, respectivement. Le  $T_{max}$  médian de la sitagliptine et de la metformine à l'état d'équilibre est survenu

environ 3 heures et 8 heures après l'administration de la dose, respectivement.

**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.

Après l'administration orale d'une dose unique de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de metformine à 1 000 mg une fois par jour après un repas, le temps requis pour atteindre la concentration plasmatique maximale de metformine ( $T_{max}$ ) est d'environ 7 à 8 heures. Dans les études à doses uniques et multiples administrées à des sujets sains, une dose de metformine à 1 000 mg une fois par jour a produit une exposition générale équivalente à celle obtenue lors de l'administration de 500 mg de metformine à libération immédiate deux fois par jour, déterminée d'après l'aire sous la courbe (ASC).

L'administration orale de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à des doses de 500 à 2 500 mg une fois par jour a produit des augmentations de l'ASC et de la  $C_{max}$  inférieures à celles auxquelles on se serait attendu si elles avaient été proportionnelles à la dose. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  étaient de  $473 \pm 145$  ng/mL, de  $868 \pm 223$  ng/mL, de  $1\,171 \pm 297$  ng/mL et de  $1\,630 \pm 399$  ng/mL pour les doses quotidiennes de 500 mg, de 1 000 mg, de 1 500 mg et de 2 500 mg, respectivement. Pour ce qui est de l'ASC, les valeurs moyennes étaient de  $3\,501 \pm 796$  ng.h/mL, de  $6\,705 \pm 1\,918$  ng.h/mL, de  $9\,299 \pm 2\,833$  ng.h/mL et de  $14\,161 \pm 4\,432$  ng.h/mL aux doses quotidiennes de 500 mg, de 1 000 mg, de 1 500 mg et de 2 500 mg, respectivement.

Après l'administration de comprimés de chlorhydrate de metformine à libération prolongée à 500 mg avec des repas faibles en matières grasses et riches en matières grasses, l'exposition systémique (mesurée par l'ASC) au médicament a augmenté d'environ 38 % et 73 %, respectivement, comparativement à l'administration des comprimés à jeun. Les deux types de repas ont prolongé le  $T_{max}$  de la metformine d'environ 3 heures, mais n'ont pas modifié la  $C_{max}$ .

**Distribution :**

Sitagliptine

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique de 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  $^{14}\text{C}$ , environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous la 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 le CYP3A4, avec une contribution du 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](#)).

### **Excrétion :**

#### Sitagliptine

À la suite de l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au  $^{14}\text{C}$  à des sujets en bonne santé, environ 100 % de la radioactivité a été retrouvée 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 et états pathologiques particuliers**

- **Enfants**

La pharmacocinétique de la sitagliptine (dose unique de 50 mg, de 100 mg ou de 200 mg) a été étudiée chez les enfants (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 % plus faible que celle des adultes atteints de diabète de type 2 pour une dose de 100 mg.

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

L'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

- **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 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 à 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*

L'origine ethnique 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 de race blanche, hispaniques, de race noire et asiatiques.

### *Chlorhydrate de metformine*

Dans les études réalisées avec la metformine à libération prolongée, on n'a porté aucune conclusion définitive sur les différences de profil pharmacocinétique du chlorhydrate de metformine selon la race en raison du nombre différent de sujets dans chaque groupe racial.

Cependant, les données semblent indiquer une tendance vers des valeurs plus élevées de la  $C_{max}$  et de l'ASC pour la metformine chez les Asiatiques par rapport aux Blancs, aux Hispaniques et aux Noirs. Les différences entre les Asiatiques et les Blancs ne sont probablement pas importantes d'un point de vue clinique.

#### • **Insuffisance hépatique**

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ils ne doivent pas être utilisés 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, comparativement 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**

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ( $DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)].

### *Sitagliptine*

Une étude au su portant sur l'administration d'une seule dose 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 sous hémodialyse. En outre, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (y compris d'IRST) ont été évalués au moyen d'analyses pharmacocinétiques de populations.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine des sujets présentant une insuffisance rénale légère (DFGe  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et des sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq$  45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) était environ 1,2 à 1,6 fois plus élevée, respectivement, que celle des témoins normaux en bonne santé. Ces différences n'étant pas jugées significatives sur le plan clinique, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire dans les cas d'insuffisance rénale légère.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et environ quatre fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), y compris chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal 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, il est recommandé d'administrer des doses moins élevées chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) 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 TRAITEMENT**

Ce médicament devrait être conservé à une température de 15 °C à 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

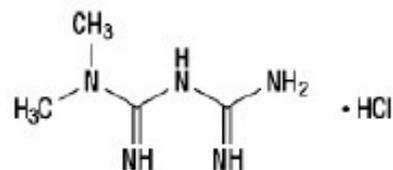
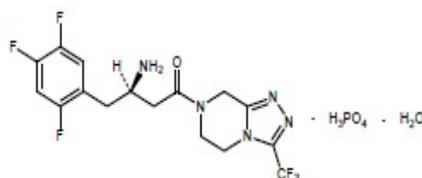
Nom propre : phosphate de sitagliptine monohydraté chlorhydrate de metformine

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

Formule moléculaire  $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$   $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 523,32 g/mol 165,63 g/mol

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques :

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

Le chlorhydrate de metformine est un composé cristallin blanc ou blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. La valeur de la pKa de la metformine est de 12,4. Le pH de la solution aqueuse de chlorhydrate de metformine à 1 % est de 6,68.

## 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 de la maîtrise glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2. Aucune des études cliniques menées auprès d'adultes et portant sur l'efficacité dont il est question ci-dessous n'a été effectuée avec les comprimés à libération modifiée de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine; cependant, on dispose de données démontrant la bioéquivalence des comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine à libération immédiate administrés conjointement, de même que celle des comprimés à libération modifiée de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine et des comprimés de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine à libération prolongée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Le traitement au moyen de la metformine à libération prolongée à raison de 500 mg s'est avéré au moins aussi efficace que le traitement correspondant avec la metformine à libération immédiate à raison de 500 mg en ce qui concerne tous les paramètres de la maîtrise glycémique. De plus, l'administration univoquotidienne de deux comprimés de 500 mg de metformine à libération prolongée s'est révélée aussi efficace que le traitement couramment prescrit qui consiste à administrer une préparation de metformine à libération immédiate à raison de 500 mg deux fois par jour.

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 une maîtrise inadéquate de la glycémie 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 7 – Résumé de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
P020	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine 100 mg 1 fois par jour + metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour ou placebo + metformine $\geq 1\ 500$ 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, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la metformine. Tous les patients ont commencé par 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 un placebo une fois par jour, en plus de leur traitement avec 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<sub>1c</sub>, 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<sub>1c</sub> n'était pas influencée par le taux initial d'HbA<sub>1c</sub>, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant, le sexe, l'âge, 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 8 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine en association avec la metformine<sup>†</sup>**

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

**Tableau 8 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine en association avec la metformine<sup>†</sup>**

	Sitagliptine à 100 mg + metformine	Placebo + metformine
ajustée <sup>‡</sup> )		
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,1 <sup>¶</sup>	

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

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

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

\* Tous les patients traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours (All Patients as Treated).

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

Étude contrôlée par un comparateur actif (sulfonylurée)

**Tableau 9 – Résumé de la conception de l'étude et des caractéristiques démographiques des patients**

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
P024	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par un comparateur actif	Sitagliptine 100 mg/jour + metformine ≥ 1 500 mg/jour ou glipizide 5-20 mg/jour + metformine ≥ 1 500 mg/jour Orale 52 semaines	1 172	Hommes : 23 à 79 ans Femmes : 22 à 78 ans	Hommes : 694 Femmes : 478

Le maintien à long terme de l'effet a été évalué dans une étude de 52 semaines, menée à double insu et contrôlée par le glipizide, auprès de patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine en monothérapie à une posologie ≥ 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 significative sur le plan statistique du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 52 semaines, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> comparativement à la valeur initiale était de 0,67 % 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 pour la sitagliptine et de 0,4 mmol/L pour 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 par la sitagliptine relativement 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 traités avec la 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 ayant reçu le glipizide (-1,5 kg vs +1,1 kg).

### La sitagliptine comme traitement d'appoint

Traitement d'appoint à la metformine et au glimépiride

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

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

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

Comparativement au placebo, l'administration conjointe de la sitagliptine, du glimépiride et de la metformine a entraîné une réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (voir le tableau 11). La réduction moyenne du taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport aux valeurs initiales était généralement plus importante, comparativement au placebo, chez les patients qui présentaient un taux initial plus élevé. On a observé une légère augmentation du poids corporel (0,4 kg) chez les patients traités avec la sitagliptine, comparativement à ceux recevant le placebo qui présentaient une diminution significative du poids corporel (0,7 kg).

**Tableau 11 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude 24 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine comme traitement d’appoint à la metformine en association avec le glimépiride<sup>†</sup>**

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

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

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

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

\* Tous les patients traités, à l’exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours (All Patients as Treated).

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

#### Traitement d’appoint à la metformine et à l’insuline

**Tableau 12 – Résumé de la conception de l’étude et des caractéristiques démographiques des patients**

<b>Étude</b>	<b>Protocole</b>	<b>Posologie, voie d’administration et durée</b>	<b>Sujets (n=nombre)</b>	<b>Âge moyen (Tranche)</b>	<b>Sexe</b>
P051	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine 100 mg/jour + insuline à une dose stable (seule ou en association avec la metformine ≥ 1 500 mg/jour) ou placebo + insuline à une dose stable (seule ou en association avec la metformine ≥ 1 500 mg/jour) 24 semaines	641	57,8 ans (25 à 82)	Hommes : 326 Femmes : 315

Un total de 641 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à une étude de 24 semaines, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine à raison de 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'HbA1c se situait entre 7,5 % et 11,0 % au moyen d'un traitement stable associant l'insuline prémélangée 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 brève 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'HbA1c, 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'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (avec metformine et insuline; voir le tableau 13). Aucun des groupes de traitement n'a présenté de variation significative par rapport au poids corporel initial.

**Tableau 13 – 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<sup>†</sup>**

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

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

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

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

\* p < 0,001 comparativement au placebo.

<sup>#</sup> Tous les patients traités, à l'exclusion des données suivant l'administration d'un traitement glycémique de secours (All Patients as Treated).

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

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

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

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n=nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
P128	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine 100 mg/jour + pioglitazone $\geq$ 30 mg/jour en association avec la metformine $\geq$ 1 500 mg/jour ou placebo + pioglitazone $\geq$ 30 mg/jour en association avec la metformine $\geq$ 1 500 mg/jour Orale 26 semaines	313	56,1 ans (22 à 78)	Hommes : 195 Femmes : 118

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

Administrée en association avec la pioglitazone et la metformine, la sitagliptine a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA<sub>1c</sub>, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au traitement associant le placebo, la pioglitazone et la metformine (voir le tableau 15). En général, les traitements n'ont eu aucune influence sur les taux sériques de lipides. Quant à la variation du poids corporel initial, aucune différence significative n'a été observée entre la sitagliptine et le placebo.

Tableau 15 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 26 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine en association avec la pioglitazone et la metformine<sup>†</sup>

	Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine	Placebo + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>N=152</b>	<b>N=153</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,8	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,2	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7§	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA <sub>1c</sub> <7%	38 (25,0)	15 (9,8)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>N=155</b>	<b>N=153</b>

**Tableau 15 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 26 semaines) chez les patients traités au moyen de la sitagliptine en association avec la pioglitazone et la metformine<sup>†</sup>**

	<b>Sitagliptine à 100 mg + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine</b>	<b>Placebo + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine</b>
Valeurs initiales (moyenne)	10,0	9,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,1	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,0 <sup>§</sup>	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures)</b>	<b>N=141</b>	<b>N=135</b>
Valeurs initiales (moyenne)	15,3	14,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-3,0	-0,8
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-2,2 <sup>§</sup>	
<b>Poids corporel (kg)*</b>	<b>N=146</b>	<b>N=128</b>
Valeurs initiales (moyenne)	81,4	82,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	1,3	1,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	0,1 <sup>¶</sup>	

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

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

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

\* Tous les patients traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours (All Patients as Treated).

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

**Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire** : L'étude TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) était une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo et axée sur des événements cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 (taux d'HbA1c égal ou supérieur à 6,5 % et inférieur à 8,0 %) et d'une maladie vasculaire avérée (coronaropathie, maladie cérébrovasculaire ischémique, athérosclérose périphérique).

L'étude a été réalisée auprès de 14 671 patients (population en intention de traiter) dont 70,7 % étaient des hommes et 29,3 % étaient des femmes. En plus du traitement standard visant à l'atteinte des cibles à l'égard du taux d'HbA1c et des facteurs de risque CV à l'échelle régionale, 7 332 patients ont reçu la sitagliptine à raison de 100 mg par jour (50 mg par jour si le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] au début de l'étude était égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et inférieur à 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et 7 339 patients ont reçu un placebo. La durée médiane du traitement était de 31 mois et la durée médiane du suivi, de 36 mois. Les patients dont le DFGe était inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> n'étaient pas admissibles à l'étude. Au sein de la population de l'étude, on comptait 10 863 patients atteints d'une coronaropathie, 3 588 patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire, 2 433 patients atteints d'une artériopathie périphérique, 2 643 patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (373 d'entre eux ayant une insuffisance cardiaque congestive de classe III ou plus selon la classification de la *New York Heart Association* [NYHA]), 2 004 patients avaient 75 ans ou plus et 3 324 patients présentaient une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Le paramètre cardiovasculaire principal était un paramètre composé qui regroupait la survenue du premier des cas suivants : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non

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

Lorsqu'ajoutée au traitement standard, la sitagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès, ni d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque, comparativement au traitement standard sans sitagliptine, chez les patients atteints de diabète de type 2. Aucun des paramètres n'a montré la supériorité de la sitagliptine par rapport au placebo (voir le tableau 16).

**Tableau 16 – Fréquence des paramètres cardiovasculaires composés et des principaux paramètres secondaires répertoriés à la fin de la période de suivi (population en intention de traiter)**

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

**Tableau 16 – Fréquence des paramètres cardiovasculaires composés et des principaux paramètres secondaires répertoriés à la fin de la période de suivi (population en intention de traiter)**

	Sitagliptine (N=7 332)		Placebo N=7 339)		Risque relatif (IC à 95 %)	Valeur de p <sup>†</sup>
	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidence par 100 patients - années*	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidence par 100 patients-années*		
raison d'un angor instable					(0,70 à 1,16)	
Décès (toutes causes confondues)	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90 à 1,14)	0,875
Hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83 à 1,20)	0,983
Décès en raison d'une insuffisance cardiaque ou hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque <sup>‡</sup>	237 (3,2)	1,1	240 (3,3)	1,1	0,99 (0,83 à 1,18)	0,909

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

† 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, la valeur de p a été obtenue à l'aide d'un test statistique 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 et 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 avec 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 patients-années) par rapport aux groupes ayant reçu un régime alimentaire seul (43,3 événements/1 000 patients-années,  $p = 0,0023$ ) ou un traitement associant une sulfonylurée et l'insuline (40,1 événements/1 000 patients-années,  $p = 0,0034$ );
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 événements/1 000 patients-années) par rapport au groupe ayant reçu un régime alimentaire seul (12,7 événements/1 000 patients-années;  $p = 0,017$ ). 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;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité générale dans le groupe metformine (13,5 événements/1 000 patients-années) par rapport aux groupes ayant reçu un régime

alimentaire seul (20,6 événements/1 000 patients-années, p = 0,011) ou un traitement associant une sulfonylurée et l'insuline (18,9 événements/1 000 patients-années, p = 0,021);

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 événements/1 000 patients-années) par rapport au groupe ayant reçu un régime alimentaire seul (18 événements/1 000 patients-années; 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 comparatives

Numéro d'étude: Numéro d'étude BPSI: 2533

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, à l'insu et en chassé-croisé, de SANDOZ SITAGLIPTIN-METFORMIN XR 50 mg/500 mg comprimés à libération modifiée (Sandoz Canada Inc.) et de <sup>P</sup>JANUMET<sup>®</sup> XR 50 mg/500 mg comprimés à libération modifiée (Merck Canada Inc.) a été menée à jeun chez des hommes et des femmes non enceintes en bonne santé. Les données comparatives de biodisponibilité de 34 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

<b>Sitagliptine</b>	
<b>(1 x 50 mg sitagliptine/ 500 mg metformine)</b>	
<b>De données mesurées</b>	
<b>Moyenne géométrique</b>	
<b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>	

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	1729,10 1762,99 (17,77)	1671,50 1707,70 (19,47)	103,4	100,6 – 106,4
SSC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	1769,49 1803,38 (17,52)	1712,71 1748,56 (19,18)	103,3	100,6 – 106,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	181,01 189,24 (29,52)	171,20 177,61 (27,81)	105,7	98,6 – 113,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,00 (1,00 – 6,02)	2,50 (0,50 – 6,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>®</sup> (h)	13,17 (31,26)	12,81 (31,41)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50mg/500mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50 mg/500 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

☒ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

<b>Metformine</b> <b>(1 x 50 mg sitagliptine/ 500 mg metformine)</b> <b>De données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>
---

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	5079,10 5309,06 (25,13)	5282,71 5522,25 (29,96)	96,2	88,3 – 104,7
SSC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	5210,55 5436,13 (24,46)	5430,28 5656,21 (28,67)	96,0	88,4 – 104,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	695,60 729,72 (27,18)	690,46 718,94 (29,71)	100,7	92,4 – 109,9
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,00 (2,50 – 5,52)	5,00 (1,58 – 6,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>☒</sup> (h)	6,79 (27,38)	7,34 (43,42)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50mg/500mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50 mg/500 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

☒ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Numéro d'étude : Numéro d'étude BPSI: 2534

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, à l'insu et en chassé-croisé à double sens, de SANDOZ SITAGLIPTIN-METFORMIN XR 50 mg/500 mg comprimés à libération modifiée (Sandoz Canada Inc.) et de <sup>Pr</sup>JANUMET<sup>®</sup> XR 50 mg/500 mg comprimés à libération modifiée (Merck Canada Inc.) a été menée chez des hommes et des femmes non enceintes en bonne santé, dans des conditions d'alimentation. Les données de biodisponibilité comparée de 31 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

<b>Metformine</b> <b>(1 x 50 mg sitagliptine/ 500 mg metformine)</b> <b>De données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>				
---	--	--	--	--

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng h/mL)	7317,20 7551,71 (25,52)	7424,21 7635,24 (23,59)	98,6	94,9- 102,4
SSC <sub>i</sub> (ng h/mL)	7406,45 7640,33 (25,36)	7515,23 7724,96 (23,42)	98,6	95,0- 102,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	636,45 648,57 (19,33)	627,85 639,06 (18,00)	101,4	98,3- 104,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,00 (5,00- 10,00)	7,50 (4,00- 10,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>Ⓜ</sup> (h)	5,23 (23,21)	5,06 (22,24)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50mg/500mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 50 mg/500 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>Ⓜ</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Numéro d'étude : Numéro d'étude BPSI: 2535

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, à l'insu et croisée dans les deux sens, de SANDOZ SITAGLIPTIN-METFORMIN XR 100 mg/1000 mg comprimés à libération modifiée (Sandoz Canada Inc.) et de <sup>Pf</sup>JANUMET<sup>®</sup> XR 100 mg/1000 mg comprimés à libération modifiée (Merck Canada Inc.), a été menée à jeun chez des hommes et des femmes non enceintes en bonne santé. Les données comparatives de biodisponibilité de 34 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

<b>Sitagliptine</b> <b>(1 x 100 mg sitagliptine/ 1000 mg metformine)</b> <b>De données mesurées</b>  <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>	
---	--

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	3641,91 3680,62 (14,68)	3744,32 3792,57 (16,35)	97,3	95,4 - 99,1
SSC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	3700,31 3738,43 (14,55)	3789,31 3838,30 (16,36)	97,6	95,8 - 99,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	424,38 436,08 (23,06)	461,10 473,53 (22,78)	92,0	86,3 - 98,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,50 (0,50 – 6,00)	3,00 (0,53 – 5,00)		
T <sub>½</sub> <sup>Ⓜ</sup> (h)	14,10 (25,84)	13,72 (23,27)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100mg/1000mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100 mg/1000 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>Ⓜ</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

**Metformine**  
**(1 x 100 mg sitagliptine/ 1000 mg metformine)**  
**De données mesurées**

**Moyenne géométrique**  
**Moyenne arithmétique (CV %)**

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	9406,36 9800,39 (28,81)	9564,34 9965,53 (30,15)	98,4	91,8 – 105,3
SSC <sub>I</sub> (ng·h/mL)	9589,80 10068,10 (26,81)	9851,44 10240,86 (29,90)	97,3	90,9 – 104,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1248,05 1305,83 (29,59)	1294,69 1348,62 (30,07)	96,4	88,6 – 104,9
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,51 (2,50 – 5,50)	5,00 (2,00 – 6,00)		
T <sub>½</sub> <sup>Ⓜ</sup> (h)	7,80 (20,41)	7,83 (24,20)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100mg/1000mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100 mg/1000 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>Ⓜ</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Numéro d'étude : Numéro d'étude BPSI: 2536

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, à l'insu et en chassé-croisé à double sens, de SANDOZ SITAGLIPTIN-METFORMIN XR 100 mg/1000 mg comprimés à libération modifiée (Sandoz Canada Inc.) et de <sup>P</sup>JANUMET<sup>®</sup> XR 100 mg/1000 mg comprimés à libération modifiée (Merck Canada Inc.) a été menée chez des hommes et des femmes non enceintes en bonne santé, dans des conditions d'alimentation. Les données de biodisponibilité comparée de 32 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants

<p><b>Metformine</b>  <b>(1 x 100 mg sitagliptine/ 1000 mg metformine)</b>  <b>De données mesurées</b></p> <p><b>Moyenne géométrique</b>  <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b></p>
--

Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	13286,33 13751,34 (26,89)	13455,68 13835,38 (23,69)	98,7	94,6 – 103,0
SSC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	13493,94 13956,93 (26,66)	13646,28 14028,33 (23,63)	98,9	94,8 – 103,2
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1112,79 1148,52 (25,45)	1147,86 1178,55 (22,85)	96,9	92,1 – 102,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,00 (4,00 – 12,00)	7,53 (5,00 – 10,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>Ⓜ</sup> (h)	5,44 (33,81)	5,26 (19,61)		

<sup>1</sup> Comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100mg/1000mg (Sandoz Canada Inc.)

<sup>2</sup> JANUMET XR, comprimés à libération modifiée de sitagliptine (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et de chlorhydrate de metformine, 100 mg/1000 mg (Merck Canada Inc.)

<sup>3</sup> Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

<sup>Ⓜ</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude chez l'animal évaluant la carcinogénèse, la mutagenèse et les effets sur la fertilité et la reproduction n'a été menée avec l'association de produits réunis dans sitagliptine et de metformine comprimés à libération modifiée. 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 DL<sub>50</sub> approximative de la sitagliptine administrée par voie orale à des rats est supérieure à 3 000 mg/kg (dose maximale évaluée). Cette dose correspond à  $\geq 200$  fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez la souris, la DL<sub>50</sub> approximative de la sitagliptine administrée par voie orale est de 4 000 mg/kg. Cette dose correspond à  $> 385$  fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte.

### **Toxicité chronique**

#### *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 sitagliptine et 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 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 (pour la sitagliptine), et jusqu'à 2,5 fois l'exposition systémique chez l'humain à la dose de 2 000 mg/jour (pour 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 six 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 respiration gueule ouverte, salivation, vomissements spumeux blanchâtres, ataxie, tremblements, baisse de l'activité ou posture voûtée. Ces signes ont été transitoires, d'intensité légère, et de fréquence décroissante durant le cours de l'étude. Une dégénérescence musculo-squelettique 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 musculo-squelettique 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 n'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 carcinogénèse 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 carcinogénèse 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 carcinogénèse 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 l'on compare les surfaces corporelles. Aucun signe de carcinogénèse imputable à la metformine n'a été observé chez les souris mâles ou femelles. De même, aucun pouvoir tumérogène 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 carcinogénèse 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 carcinogénèse 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 micronucleus *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 micronucleus *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 sitagliptine et de metformine comprimés à libération modifiée. Les données qui suivent 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 reliée au traitement (côtes ondulées, hypoplasiques ou manquantes) a été observée parmi la progéniture de rats ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg/jour (environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). La concentration sans effet toxique sur le développement était de 250 mg/kg/jour (32 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Des baisses du poids corporel moyen présevrage reliées au traitement ont été observées chez les animaux des deux sexes; un gain pondéral post-sevrage a été observé parmi la progéniture mâle des rates ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg.

### *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 l'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 l'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 PRODUIT DE SOUTIEN

1. <sup>Pr</sup>Janumet® XR (comprimés, 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. (2021-07-27)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr SANDOZ® SITAGLIPTIN-METFORMIN XR

**Comprimés à libération modifiée de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine  
(sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté et de chlorhydrate de metformine)**

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

#### Mises en garde et précautions importantes

- **L'acidose lactique** est une accumulation rare, mais grave, d'acide dans le sang. Elle est parfois mortelle. Elle doit être traitée à l'hôpital. Sandoz Sitagliptin-Metformin XR contiennent un médicament appelé chlorhydrate de metformine. Si trop de chlorhydrate de metformine s'accumule dans votre sang, vous risquez de présenter une acidose lactique.

L'alcool augmente le risque d'acidose lactique causée par la metformine. Ne buvez pas de quantité excessive d'alcool pendant que vous prenez Sandoz Sitagliptin-Metformin XR.

#### Pour quoi Sandoz Sitagliptin-Metformin XR est-il utilisé?

Sandoz Sitagliptin-Metformin XR sont utilisés 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 :

- seuls chez les patients dont le diabète n'est pas maîtrisé avec la metformine seule ou qui sont actuellement traités avec la sitagliptine et la metformine.
- en association avec une sulfonylurée chez les patients dont le diabète est non maîtrisé au moyen de la metformine et d'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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR agit-il?

Les comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR contiennent les ingrédients médicinaux sitagliptine et metformine.

La sitagliptine fait partie d'une classe de médicaments appelée inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-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, lesquels diminuent la quantité de sucre produite par le foie.

## Quels sont les ingrédients dans Sandoz Sitagliptin-Metformin XR?

- Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de metformine et phosphate de sitagliptine monohydraté
- Ingrédients non médicinaux : Chaque comprimé à libération modifiée Sandoz Sitagliptin-Metformin XR renferme les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, gallate de propyle, hypromellose, macrogol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarylfumarate de sodium et talc. L'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants: hypromellose, hydroxypropylcellulose, dioxyde de titane, bleu FD & C # 2. Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/500 mg renferme également les ingrédients inactifs supplémentaires: oxyde ferrosferrique et oxyde de fer rouge. Le comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR à 50 mg/1 000 mg renferme également de l'oxyde de fer jaune.

## Sandoz Sitagliptin-Metformin XR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Les comprimés Sandoz Sitagliptin-Metformin XR contiennent 50 mg de sitagliptine à libération immédiate (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et 500 mg ou 1 000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée, ou 100 mg de sitagliptine à libération immédiate (sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine à libération prolongée.

## Ne prenez pas Sandoz Sitagliptin-Metformin XR si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine, à la metformine ou à tout autre composant de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR;
- 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 êtes atteint de troubles hépatiques;
- 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 (hypoxémie). Cela 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) et en cas d'état de choc grave;
- vous allaitez;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- 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 au moyen de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et quand le reprendre.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez plus de 65 ans;
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas);
- si vous présentez des facteurs de risque de pancréatite comme :
  - des calculs biliaires (particules solides qui se forment dans la vésicule biliaire),
  - des antécédents d'alcoolisme,
  - un taux élevé de triglycérides;
- si vous avez des problèmes cardiaques, y compris une insuffisance cardiaque congestive (une affection caractérisée par un affaiblissement du coeur et par l'incapacité de ce dernier à pomper la quantité de sang nécessaire aux besoins de l'organisme);
- si vous souffrez ou avez souffert de troubles rénaux graves;
- si vous souffrez de troubles du foie;
- si vous avez subi une greffe d'organe;
- si vous êtes infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- si vous avez une carence en vitamine B<sub>12</sub> ou souffrez d'anémie;
- si 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 troubles rénaux graves;
  - vous souffrez de troubles du 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. Avisez votre professionnel de la santé si cela arrive;

- vous devez subir certaines radiographies nécessitant l'injection d'un produit de contraste. Avisez votre professionnel de la santé si vous devez subir ce type de tests. Le traitement avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR deux jours avant votre intervention chirurgicale. Attendez de pouvoir manger et boire de nouveau normalement avant de recommencer à prendre Sandoz Sitagliptin-Metformin XR;
- 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 :

- **Sandoz Sitagliptin-Metformin XR peuvent causer des effets secondaires graves, notamment les suivants :**

- **Pancréatite** (inflammation du pancréas) pouvant être grave et entraîner la mort.
- **Réactions cutanées graves** appelées **syndrome de Stevens-Johnson** et de la **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 avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR.

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

#### Analyses de sang :

- Sandoz Sitagliptin-Metformin XR peuvent 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 Sandoz Sitagliptin-Metformin XR et pendant votre traitement. Ces analyses pourraient permettre de vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang), le fonctionnement de votre foie, de votre thyroïde et de vos reins, ainsi que votre taux de vitamine B12. Votre professionnel de la santé décidera à quels moments il faudra faire des analyses de sang et interprétera les résultats de ces analyses.

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

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec < Sandoz Sitagliptin-Metformin XR > :**

- 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 médicaments pour « éclaircir le sang » (phenprocoumone ou 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 articulaire et l'enflure);
  - phénothiazines (utilisées pour traiter la schizophrénie);
  - médicaments pour la thyroïde;
  - oestrogènes ou oestrogènes avec progestatifs;
  - contraceptifs oraux (pilules anticonceptionnelles);
  - phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie);
  - acide nicotinique (utilisé pour traiter un taux de cholestérol élevé dans le sang);
  - sympathomimétiques (utilisés pour traiter les troubles du coeur);
  - bloqueurs des canaux calciques (utilisés pour traiter l'hypertension);
  - isoniazide (utilisé pour traiter la tuberculose);
  - $\beta$ 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 maladies).
- Les inhibiteurs de l'ECA (utilisé pour traiter l'hypertension) peuvent abaisser la glycémie et leur administration avec Sandoz Sitagliptin-Metformin XR doit faire l'objet d'une étroite surveillance.

**Comment prendre Sandoz Sitagliptin-Metformin XR:**

- Prenez Sandoz Sitagliptin-Metformin XR exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le faire. Votre professionnel de la santé déterminera la dose initiale de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR en fonction de votre plan de traitement actuel. Ne cessez pas de

prendre Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, ou ne changez pas la dose sans en parler avec votre professionnel de la santé.

- Votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose, au besoin, en fonction de votre glycémie.
- Avalez le comprimé de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR pendant un repas afin de réduire le risque de maux d'estomac.
- Si vous prenez Sandoz Sitagliptin-Metformin XR, avalez le comprimé entier. Vous ne devez pas croquer, couper ou écraser le comprimé de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR.
- Vous pourriez observer la présence de ce qui ressemble à un comprimé Sandoz Sitagliptin-Metformin XR dans vos selles. Si cela se produit, vérifiez votre glycémie. Si la maîtrise de votre glycémie a changé, communiquez avec votre médecin.

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

Prenez votre ou vos comprimé(s) une fois par jour, préférablement en soirée.

### **Surdosage :**

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins qu'il soit temps de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose suivante, comme d'habitude.

Ne prenez pas une double dose de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR au même moment pour compenser une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Sitagliptin-Metformin XR?**

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

Les effets secondaires sont, entre autres :

- nez bouché ou nez qui coule;
- mal de gorge;
- symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, nausées, vomissements, ballonnements abdominaux, maux d'estomac, flatulences et perte d'appétit);
- maux de tête;
- douleurs articulaires;
- douleur dans les bras ou les jambes;
- maux de dos;
- douleurs musculaires;

- démangeaisons;
- vésicules.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang – lorsque le médicament est administré conjointement avec une sulfonylurée ou de l'insuline) :</b> tremblements, transpiration, rythme cardiaque rapide, changement de la vision, faim, maux de tête et changements d'humeur.		X	
<b>RARE</b>			
<b>Pancréatite (inflammation du pancréas) :</b> douleur à l'estomac intense et prolongée qui peut être accompagnée de vomissements.			X
<b>Réactions allergiques :</b> éruption cutanée, urticaire et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.			X
<b>Réactions cutanées graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse :</b> vésicules ou dégradation de la peau.		X	
<b>Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) :</b> malaise ou sensation généralisée d'inconfort ou de gêne, 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 coeur lents ou irréguliers, difficulté à respirer; douleur musculaire inhabituelle; douleur à l'estomac accompagnée de nausées et de vomissements, ou de diarrhée.			X
<b>Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) :</b> 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.			X

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes à la thyroïde</b> : fatigue, sensation de froid, sécheresse de la peau, difficulté à se concentrer et gain de poids.		X	
<b>Insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse)</b> : nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, essoufflement.			X
<b>Anémie hémolytique (lorsque les globules rouges sont détruits plus rapidement que la moelle osseuse peut en fabriquer)</b> : fatigue, pâleur, rythme cardiaque rapide, essoufflement, urine foncée, frissons et mal de dos.			X
<b>Neuropathie périphérique (lésions aux nerfs des bras ou des jambes)</b> : 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 lorsque des nerfs moteurs sont touchés.			X
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Carence en vitamine B12 (diminution du taux de vitamine B12 dans le sang)</b> : fatigue, essoufflement, picotements ou engourdissement des doigts ou des orteils, difficulté à marcher convenablement, irritabilité, confusion, sensibilité des mollets.		X	
<b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		X	
<b>Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés)</b> : spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge-brun (de couleur thé)			X

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

### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

### **Entreposage :**

Ce médicament doit être conservé à une température de 15 °C à 30 °C. Conserver dans l'emballage d'origine. Protéger de la lumière.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Sitagliptin-Metformin XR:**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web de Sandoz Canada ([www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision 2022-07-13.