

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

 KOMBOGLYZE®

comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine)

Comprimés, 2,5 mg/500 mg, 2,5 mg/850 mg, 2,5 mg/1000 mg, voie orale

Association d'hypoglycémifiants oraux

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca/fr

Date de l'autorisation initiale :
9 juillet 2012

Date de révision :
23 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277042

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

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	11/2023
2 CONTRE-INDICATIONS	11/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	11/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	11/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes	16
7.1.2 Femmes qui allaitent	17

7.1.3	Enfants.....	17
7.1.4	Personnes âgées	17
8	EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	19
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	25
8.4	Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	26
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	27
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	28
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	28
9.3	Interactions médicament-comportement.....	29
9.4	Interactions médicament-médicament.....	29
9.5	Interactions médicament-aliment.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	34
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie	36
10.3	Pharmacocinétique	37
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	42
12	PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT	42
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	43
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	43
14	ÉTUDES CLINIQUES	43
14.1	Études cliniques par indication.....	44
	Ajout à la metformine.....	44
	Ajout à la metformine et à une sulfonyleurée.....	47
	Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine).....	49
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	52
15	MICROBIOLOGIE	52
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	53
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) est indiqué pour améliorer l'équilibre glycémique en complément à un régime alimentaire et à l'exercice chez les adultes atteints de diabète de type 2 dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par :

- la metformine seule
- la metformine et une sulfonylurée seules
- la metformine et l'insuline prémélangée ou à action prolongée/intermédiaire seules

Ou chez les patients déjà traités par :

- la saxagliptine et la metformine en comprimés séparés
- une sulfonylurée en association avec la saxagliptine et la metformine en comprimés séparés
- l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée/intermédiaire en association avec la saxagliptine et la metformine en comprimés séparés

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

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Comme la saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par le rein et que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Puisque les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, KOMBOGLYZE doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés. Le traitement par KOMBOGLYZE ne doit pas être instauré chez les patients âgés de 80 ans ou plus, à moins que leur fonction rénale ne soit pas réduite. Une surveillance plus attentive et plus fréquente de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'acidose lactique associée à la metformine. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Système endocrinien et métabolisme](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Diabète instable et/ou insulino-dépendant (de type 1).
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, dont l'acidocétose diabétique avec ou sans coma, et antécédents d'acidocétose avec ou sans coma. L'acidocétose diabétique doit être traitée par la prise d'insuline.

- Patients présentant des antécédents d'acidose lactique, peu importe les facteurs déclenchants.
- Patients atteints d'une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), de néphropathie terminale ou patients sous dialyse (voir [Fonction rénale](#)).
- Dans les cas de consommation excessive aiguë ou chronique d'alcool.
- Patients ayant une atteinte hépatique modérée à grave. Étant donné qu'une insuffisance hépatique grave a été associée à certains cas d'acidose lactique, il faut en général éviter d'administrer KOMBOGLYZE en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection. Voir [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).
- Cas de collapsus cardiovasculaire et d'états pathologiques accompagnés d'hypoxémie, comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à une hyperlactacidémie.
- En cas d'état de stress, par exemple les infections graves, les traumatismes ou une intervention chirurgicale et pendant la phase de rétablissement qui s'ensuit.
- Patients présentant une déshydratation grave ou un état de choc.
- Patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie ou l'œdème de Quincke, à la saxagliptine ou à tout autre inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), à la metformine et à tout ingrédient entrant dans la composition de KOMBOGLYZE (voir [Sensibilité et résistance](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Pendant la grossesse et l'allaitement. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#).
- Patients devant subir des épreuves radiologiques nécessitant l'administration intravasculaire de substances de contraste iodées, étant donné que le recours à ces produits peut entraîner une altération radicale de la fonction rénale. Il faut interrompre temporairement l'administration de KOMBOGLYZE chez ces patients. Voir [Fonction rénale](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine). Voir [Système endocrinien et métabolisme](#), [Acidose lactique](#).
- Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par KOMBOGLYZE, puisque l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#), [Acidose lactique](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie du traitement antihyperglycémiant avec KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) doit être individualisée en fonction du schéma

posologique actuel du patient, de l'efficacité et de la tolérabilité du traitement; il ne faut toutefois pas dépasser la dose quotidienne maximale recommandée de 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine. Il est déconseillé d'utiliser KOMBOGLYZE chez les patients présentant un TGF α ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 45 mL/min/1,73 m² parce que ces patients ont besoin d'une dose plus faible de saxagliptine que celle qui est offerte avec KOMBOGLYZE, un produit d'association à doses fixes.

- Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une diminution de la fonction rénale

Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant diminuer la fonction rénale (tels que les diurétiques, particulièrement les diurétiques de l'anse) ou nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques qui sont excrétés par sécrétion tubulaire rénale, en raison du risque accru de présenter une acidose lactique pendant l'administration concomitante. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

KOMBOGLYZE est offert dans les concentrations suivantes :

- 2,5 mg de saxagliptine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- 2,5 mg de saxagliptine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 2,5 mg de saxagliptine/1000 mg de chlorhydrate de metformine

Considérations posologiques chez les populations particulières

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : KOMBOGLYZE doit être utilisé avec prudence à mesure que le patient vieillit, car la saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par le rein et les patients âgés sont plus susceptibles de présenter un déclin de la fonction rénale, et par conséquent, de présenter une acidose lactique. Voir [Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#).

Chez les patients âgés, la dose initiale et la dose d'entretien doivent être modérées, et tout ajustement de la dose doit être fondé sur une évaluation minutieuse de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée plus fréquemment et, en général, les patients ne doivent pas recevoir la dose maximale. Voir [Fonction rénale, 7.1.4 Personnes âgées et Personnes âgées](#).

Insuffisance hépatique : Il est contre-indiqué d'utiliser KOMBOGLYZE en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La prise de metformine par des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique (voir [Système endocrinien et métabolisme](#)). Par conséquent, KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique.

Insuffisance rénale : L'emploi de KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), d'une néphropathie terminale ou chez les patients sous dialyse (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). Il faut évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par KOMBOGLYZE et régulièrement par la suite, et la surveillance doit être plus fréquente chez les patients dont le TFGe descend à un niveau inférieur à 60 mL/min/1,73m² et chez les patients âgés. Voir **Fonction rénale**.

Il est déconseillé d'utiliser KOMBOGLYZE chez les patients présentant un TGFe ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 45 mL/min/1,73 m² parce que ces patients ont besoin d'une dose plus faible de saxagliptine que celle qui est offerte avec KOMBOGLYZE, un produit d'association à doses fixes.

Patients dont la maîtrise est inadéquate avec la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie : Chez les patients dont la maîtrise est inadéquate avec la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle de KOMBOGLYZE devrait assurer une dose de saxagliptine de 2,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 5 mg) en plus de la dose actuelle de metformine.

Passage d'un traitement d'association saxagliptine-metformine en comprimés distincts : Chez les patients qui passent d'un traitement par la saxagliptine en association avec la metformine, le traitement par KOMBOGLYZE peut être entrepris aux mêmes doses de saxagliptine et de metformine.

4.4 Administration

KOMBOGLYZE doit être administré par voie orale deux fois par jour avec les repas, en augmentant la dose graduellement, afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux de la metformine.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de KOMBOGLYZE, il doit attendre de prendre sa dose suivante à l'heure habituelle. Il ne faut pas doubler la dose de KOMBOGLYZE au cours d'une même journée.

5 SURDOSAGE

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Les renseignements disponibles concernant le traitement d'une surdose massive de chlorhydrate de metformine sont très limités. On s'attend à ce que des effets indésirables plus intenses surviennent, y compris gêne épigastrique, nausées et vomissements suivis de diarrhée, somnolence, faiblesse, étourdissements, malaise et céphalées. Si ces symptômes persistent, l'acidose lactique doit être exclue. Il faut mettre fin au traitement et instaurer des soins de soutien adéquats.

Des cas de surdose de chlorhydrate de metformine se sont produits, notamment l'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été rapportée dans environ 10 % des cas, mais aucun lien de causalité avec le chlorhydrate de metformine n'a été établi. Une acidose lactique a été rapportée dans environ 32 % des cas de surdose de metformine (voir [Système endocrinien et métabolisme](#)). La metformine est dialysable et sa clairance peut atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. Par conséquent, l'hémodialyse peut être utile pour l'élimination du médicament accumulé lorsqu'on soupçonne une surdose de metformine. Un surdosage important avec la metformine ou la présence de facteurs de risque concomitants peuvent entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. L'hémodialyse représente la méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé 2,5 mg/500 mg 2,5 mg/850 mg 2,5 mg/1000 mg	Stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 3350, alcool polyvinylique, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg/500 mg) ou une association d'oxydes de fer rouge et jaune (comprimés à 2,5 mg/850 mg) ou oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg/1000 mg).

KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) est offert en comprimés (pour prise par voie orale) à libération immédiate contenant de la saxagliptine sous forme de chlorhydrate de saxagliptine et du chlorhydrate de metformine dans les teneurs suivantes :

Tableau 2 Comprimés KOMBOGLYZE – Teneur et description

Teneur	Description
2,5 mg/500 mg	Comprimés de couleur rose, biconvexes, ronds et pelliculés, portant les inscriptions «2.5/500» d'un côté et «4245» de l'autre, à l'encre bleue. Ils sont offerts en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.
2,5 mg/850 mg	Comprimés brun pâle à bruns, biconvexes, ronds et pelliculés, portant les inscriptions «2.5/850» d'un côté et «4246» de l'autre, à l'encre bleue. Ils sont offerts en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.
2,5 mg/1000 mg	Comprimés jaune pâle à jaune clair, biconvexes, ovales et pelliculés, portant les inscriptions «2.5/1000» d'un côté et «4247» de l'autre, à l'encre bleue. Ils sont offerts en boîte de 10 plaquettes de 6 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Appareil cardiovasculaire

Saxagliptine

Insuffisance cardiaque congestive : Lors d'une étude contrôlée par placebo sur l'issue cardiovasculaire menée dans le cadre de la pharmacovigilance (SAVOR), le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque s'est révélé plus élevé dans le groupe sous saxagliptine (3,5 %) par comparaison au groupe sous placebo (2,8 %; RRI = 1,27; intervalle de confiance à 95 % : 1,07–1,51). Parmi les 2105 participants (12,8 %) à l'étude SAVOR qui avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, 1056 ont été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement par saxagliptine. La prudence s'impose si KOMBOGLYZE est utilisé chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, surtout s'ils sont également atteints d'insuffisance rénale et/ou s'ils ont déjà subi un infarctus du myocarde (IM). Au cours du traitement par KOMBOGLYZE, on doit surveiller les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et doivent signaler immédiatement de tels symptômes. Si une insuffisance cardiaque survient, il faut interrompre le traitement par KOMBOGLYZE et assurer la prise en charge conformément à la norme actuelle de soins. Voir [Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire](#).

Chlorhydrate de metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) toutes causes, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres affections caractérisées par l'hypoxémie ont été associés à l'acidose lactique et peuvent aussi entraîner une urémie pré rénale. En présence de tels états, il faut interrompre immédiatement l'administration de KOMBOGLYZE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines.

Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas faire fonctionner de machines dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#).

Système endocrinien et métabolisme

Chlorhydrate de metformine

Acidose lactique : KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'acidose lactiques (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave, pouvant survenir après une accumulation de metformine pendant le traitement par KOMBOGLYZE; cette complication, lorsqu'elle survient, entraîne la mort dans environ 50 % des cas. Elle peut également survenir en présence d'un certain nombre d'états physiopathologiques, dont le diabète, ou de tout état caractérisé par une hypoperfusion et une hypoxémie tissulaires notables. L'acidose lactique se caractérise par l'élévation de la concentration sanguine de lactate (> 5 mmol/L), la baisse du pH sanguin, le déséquilibre électrolytique comportant une augmentation de la valeur du trou anionique et l'élévation du rapport lactate/pyruvate. Quand l'emploi de metformine est mis en cause, la concentration plasmatique de ce médicament se révèle généralement supérieure à 5 µg/mL.

Chez les patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, la fréquence déclarée d'acidose lactique est très faible (environ 0,03 cas par 1000 années-patients, et environ 0,015 décès par 1000 années-patients). Sur plus de 20 000 années-patients d'exposition à la metformine dans des essais cliniques, aucun cas d'acidose lactique n'a été signalé. Les cas rapportés ont principalement touché des diabétiques atteints d'insuffisance rénale notable, notamment de néphropathie et d'hypoperfusion rénale intrinsèques, souvent associée à des troubles médicaux ou chirurgicaux multiples et à l'emploi concomitant de plusieurs médicaments.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement pharmacologique, surtout lorsque l'insuffisance est aiguë ou instable et entraîne un risque d'hypoperfusion ou d'hypoxémie. Le risque d'acidose lactique augmente avec la gravité du dysfonctionnement rénal et l'âge du patient. Chez le patient qui reçoit de la metformine, ce risque peut toutefois être considérablement atténué par une surveillance régulière de la fonction rénale et par l'emploi de la dose efficace la plus faible du médicament. Chez les patients âgés de ce groupe, il faut surveiller de près la fonction rénale pendant le traitement. Il ne faut pas entreprendre un traitement par metformine chez les patients de 80 ans et plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée, étant donné que ces patients sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique.

De plus, il faut interrompre sans délai l'administration de la metformine en présence de toute affection associée à une hypoxémie, à une déshydratation ou à un sepsis. Comme l'atteinte fonctionnelle hépatique peut se traduire par une diminution marquée de la capacité d'éliminer le lactate, il faut en général éviter d'administrer de la metformine en présence de signes cliniques d'hépatopathie ou de résultats d'analyses de laboratoire évoquant une telle affection.

Il faut conseiller au patient qui reçoit de la metformine d'éviter toute consommation excessive d'alcool aiguë ou chronique, car la prise d'alcool accentue les effets du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. En outre, il faut interrompre temporairement la prise de metformine avant tout examen radiologique avec injection intravasculaire de produit de contraste et avant toute intervention chirurgicale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

L'installation de l'acidose lactique est souvent discrète et s'accompagne seulement de vagues symptômes comme des malaises, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence accrue et une détresse abdominale non spécifique. Une acidose plus marquée peut être associée à une hypothermie, à une hypotension artérielle et à des bradyarythmies réfractaires. Le patient et son médecin devraient être conscients de la gravité éventuelle de tels symptômes, et le patient doit savoir qu'il doit immédiatement aviser son médecin de la survenue de ces symptômes. Il faut arrêter l'administration de la metformine jusqu'à ce que la situation ait été éclaircie. Le dosage des électrolytes sériques, des cétones, de la glycémie et, s'il y a lieu, la détermination du pH sanguin et le dosage du lactate, voire de la metformine sanguine, peuvent être utiles dans ces circonstances. Une fois l'état du patient stabilisé, peu importe la dose de metformine administrée, il est peu probable que les symptômes gastro-intestinaux, fréquents au début du traitement, soient liés au médicament. L'apparition plus tardive des symptômes gastro-intestinaux peut être due à une acidose lactique ou à une autre affection grave.

Chez les patients traités par la metformine, la présence d'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 imputable à d'autres causes, notamment à la mauvaise maîtrise du diabète, à l'obésité, à une activité physique vigoureuse ou à des problèmes techniques relatifs au traitement de l'échantillon.

En l'absence de signes d'acidocétose (cétonurie ou cétonémie), la présence d'une acidose métabolique chez tout diabétique doit faire soupçonner celle d'une acidose lactique.

L'acidose lactique constitue une urgence médicale qui exige un traitement en milieu hospitalier. Il faut sans tarder interrompre la prise de metformine et appliquer les mesures de soutien générales en présence d'acidose lactique. 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. Cette démarche permet souvent de renverser rapidement les symptômes et d'obtenir un rétablissement rapide. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, Appareil cardiovasculaire, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique et Fonction rénale](#).

Les médecins devraient expliquer aux patients comment reconnaître les symptômes pouvant indiquer la présence d'une acidose lactique. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin à la prise de KOMBOGLYZE sans tarder.

Variation de l'état clinique chez les patients atteints de diabète de type 2 auparavant maîtrisé : Il faut évaluer rapidement l'état de tout patient atteint de diabète de type 2 qui avait obtenu un bon équilibre glycémique pendant un traitement par KOMBOGLYZE et qui présente plus tard des anomalies dans les résultats des épreuves de laboratoire ou une maladie clinique (surtout si celle-ci est vague et mal définie) afin de vérifier la présence de signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. Parmi les évaluations recommandées, notons la mesure des électrolytes, des cétones sériques et de la glycémie, et si indiquée, la mesure du pH sanguin, des taux de lactate, de pyruvate et de metformine. En cas d'acidose de tout type, il faut mettre fin immédiatement au traitement par KOMBOGLYZE et prendre les mesures correctives qui s'imposent. Voir [Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#).

Perte de l'équilibre glycémique : Lorsqu'un patient dont la glycémie est stabilisée sous tout schéma antidiabétique subit un stress comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, une perte de l'équilibre glycémique peut survenir. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre la prise de KOMBOGLYZE pour administrer temporairement de l'insuline. On pourra poursuivre l'emploi de KOMBOGLYZE une fois l'épisode aigu terminé.

Taux de vitamine B₁₂ : La metformine réduit fréquemment les taux sériques de vitamine B₁₂, ce qui peut entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B₁₂. Le risque de faibles taux de vitamine B₁₂ augmente avec l'augmentation de la dose de metformine, la durée du traitement et/ou chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B₁₂.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque B₁₂, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Il est conseillé d'évaluer les paramètres hématologiques tous les ans, ainsi que d'explorer et de traiter toute anomalie apparente chez le patient qui prend KOMBOGLYZE. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#).

Il semble que certaines personnes (dont l'apport en vitamine B₁₂ ou en calcium est insuffisant ou qui absorbent mal l'une de ces substances) soient prédisposées à une baisse du taux de vitamine B₁₂ sous la normale. Chez ces patients, il peut être utile de mesurer de façon périodique le taux sérique de vitamine B₁₂, à intervalles de 2 à 3 ans.

Des cas graves de neuropathie périphérique ont été signalés en lien avec le traitement par la metformine en présence d'une carence en vitamine B₁₂. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Le traitement à la metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et qu'il n'est pas contre-indiqué, et un traitement correctif approprié de la carence en vitamine B₁₂ doit être mis en place conformément aux lignes directrices cliniques actuelles.

Hypoglycémie : Une hypoglycémie ne se manifestera pas chez le patient qui prend la metformine en monothérapie dans des circonstances normales, mais pourrait survenir chez le patient âgé, affaibli ou mal nourri, chez le patient présentant une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou si l'apport calorique est insuffisant, si le patient se livre à des exercices épuisants sans s'assurer d'un apport calorique supplémentaire ou s'il prend simultanément de l'alcool.

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie, il peut être nécessaire de réduire la dose de sulfonylurée ou d'insuline lorsqu'elle est utilisée en association avec KOMBOGLYZE. Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#).

Il peut être difficile de reconnaître l'hypoglycémie chez les personnes âgées et celles qui prennent des bêta-bloquants.

Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas faire fonctionner des machines dans les situations où il existe un risque d'hypoglycémie. Voir [Conduite de véhicules et utilisation de machines](#).

Hypothyroïdie : La metformine provoque une réduction du taux de thyrotropine (thyroïdostimuline [TSH]) chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée ou non. Une surveillance régulière du taux de TSH est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#).

Des études ont montré que la metformine réduit le taux plasmatique de TSH, souvent sous la normale, lorsqu'elle est administrée à des patients dont l'hypothyroïdie n'est pas traitée ou est traitée efficacement par la lévothyroxine. La réduction du taux plasmatique de TSH provoquée par la metformine n'est pas observée lorsque la metformine est administrée à des patients présentant une fonction thyroïdienne normale. Il semble 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 attentive de la glycémie est recommandée chez les patients atteints d'hypothyroïdie traités par la lévothyroxine, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#).

Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4 : L'emploi d'inducteurs du CYP 3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la saxagliptine. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Systeme sanguin et lymphatique

Chlorhydrate de metformine

On a signalé des cas graves d'anémie hémolytique provoquée par la metformine, et certains ont eu une issue fatale (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Deux mécanismes ont été décrits pour expliquer le déclenchement de l'anémie hémolytique auto-

immune par la metformine : la production d'anticorps dirigés contre le complexe érythrocyte-metformine et la production d'auto-anticorps. Il est recommandé de surveiller les paramètres hématologiques. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients qui ont une atteinte hépatique modérée à grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La prise de metformine par des patients présentant une altération de la fonction hépatique a été associée à des cas d'acidose lactique. Par conséquent, KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant un trouble hépatique.

Pancréatite

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves de pancréatite ont été signalés chez des patients prenant de la metformine (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Ces cas sont survenus dans le contexte d'un surdosage aigu de metformine (voir [5 SURDOSAGE](#)) ou chez des patients prenant des doses thérapeutiques de metformine et présentant une insuffisance rénale et/ou une acidose lactique concomitantes, ce qui est indicatif d'une accumulation de metformine.

Système immunitaire

Patients immunodéprimés :

Saxagliptine

Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. On ne connaît pas l'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez des patients présentant des anomalies touchant les lymphocytes (p. ex. patients séropositifs pour le VIH). Voir [8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

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

Surveillance et examens de laboratoire

Il faut surveiller la réponse au traitement en mesurant périodiquement la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}).

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou présentant d'autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, y compris une atteinte rénale, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque.

Hématologie : La surveillance des paramètres hématologiques (p. ex. concentration d'hémoglobine et hématocrite, et numération des érythrocytes) devrait être effectuée au départ puis périodiquement par la suite. L'anémie mégaloblastique est rarement associée à l'emploi de la metformine, mais il faut éliminer la possibilité d'une carence en vitamine B₁₂ si l'on soupçonne la présence d'une telle anémie.

Il faut mesurer périodiquement les taux sériques de vitamine B₁₂ chez les patients recevant un traitement par la metformine, en particulier ceux qui présentent des signes et des symptômes d'une carence en vitamine B₁₂ (comme une anémie ou une neuropathie périphérique). Voir [Système endocrinien et métabolisme, Taux de vitamine B12](#) .

Hypothyroïdie : Une surveillance régulière du taux de thyroïdostimuline (TSH) est recommandée chez les patients présentant une hypothyroïdie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#).

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie traités par la lévothyroxine, une surveillance attentive de la glycémie est recommandée, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypothyroïdie](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Lévothyroxine](#)).

Surveillance de la fonction rénale : KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), de néphropathie terminale, ou chez les patients sous dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Avant d'entreprendre le traitement par KOMBOGLYZE, puis de façon périodique par la suite, il faut vérifier que la fonction rénale du patient est normale. Une évaluation plus fréquente de la fonction rénale s'impose si l'on s'attend à l'installation d'un dysfonctionnement rénal et chez le patient âgé, et le traitement par KOMBOGLYZE doit être interrompu en présence de signes d'atteinte rénale.

Appareil locomoteur

Arthralgie grave et invalidante : Des cas d'arthralgie grave et invalidante ont été rapportés chez les patients traités par la saxagliptine ou d'autres inhibiteurs de la DPP-4 après la commercialisation de ces produits. La survenue de symptômes après le début du traitement médicamenteux variait d'un jour à plusieurs années. On considère la saxagliptine comme une cause possible des graves douleurs articulaires. Les patients ont obtenu le soulagement de leurs symptômes après avoir cessé de prendre le médicament et certains ont vu les symptômes réapparaître lorsqu'ils ont recommencé à prendre la saxagliptine ou un autre inhibiteur de la DPP-4. Si un patient traité par KOMBOGLYZE présente de graves douleurs articulaires, on doit envisager de cesser le traitement par KOMBOGLYZE et le remplacer par d'autres médicaments antidiabétiques. Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Systeme nerveux

Chlorhydrate de metformine

Des cas graves d'encéphalopathie provoqués par la metformine ont été signalés (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Certains de ces cas ont été signalés sans association avec l'acidose lactique, l'hypoglycémie ou l'insuffisance rénale.

Considérations périopératoires

Le traitement par KOMBOGLYZE doit être temporairement suspendu avant toute intervention chirurgicale (à l'exception des interventions légères n'exigeant pas de restriction de l'apport liquidien ou alimentaire) et devrait être repris seulement lorsque le patient a recommencé à se nourrir et que le bon fonctionnement des reins a été confirmé.

Fonction rénale

KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), de néphropathie terminale, ou chez les patients sous dialyse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Avant d'entreprendre le traitement par KOMBOGLYZE, puis de façon périodique par la suite, la fonction rénale devrait être évaluée pour vérifier qu'elle se situe dans la fourchette normale. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

Chlorhydrate de metformine

On sait que la metformine est en grande partie excrétée par les reins et le risque d'accumulation de metformine et d'acidose lactique augmente en parallèle avec la gravité du dysfonctionnement rénal. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#).

Des précautions particulières doivent être prises lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, par exemple lors de la mise en route d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Emploi concomitant de médicaments pouvant entraîner une altération de la fonction rénale ou de l'élimination de la metformine : Il faut user de prudence si l'on emploie en concomitance des médicaments pouvant modifier la fonction rénale, entraîner une altération marquée des paramètres hémodynamiques ou encore nuire à l'élimination de la metformine, tels que les agents cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Examens radiologiques comportant l'emploi de produits de contraste iodés (p. ex. urogramme intraveineux, cholangiographie intraveineuse, angiographie et tomodensitométrie avec produits de contraste) : L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut entraîner un dysfonctionnement rénal aigu et a été associée à l'installation d'une acidose lactique chez des patients sous metformine. Par conséquent, il faut suspendre temporairement l'administration de KOMBOGLYZE au moment où avant de réaliser une telle injection et pendant les 48 heures qui suivent, pour ne reprendre le traitement qu'après une nouvelle évaluation de la fonction rénale et la confirmation du bon fonctionnement de l'appareil rénal. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité et résistance

Des rapports reçus après la commercialisation ont fait mention de cas de réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke, chez des patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe. Il y a également eu des rapports de lésions cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, chez les patients traités par la saxagliptine et d'autres médicaments de cette classe, quoique le lien de causalité avec la saxagliptine n'ait pas été établi. Ces réactions sont apparues dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement, certaines réactions étant survenues après la première dose. En cas de réaction d'hypersensibilité soupçonnée à KOMBOGLYZE, il faut en cesser l'administration, évaluer les autres causes possibles de la réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#).

Appareil cutané

Saxagliptine

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques ont été observées chez le singe dans des études non cliniques de toxicologie (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Même si on n'a pas observé d'incidence accrue de lésions cutanées dans les essais cliniques, il existe peu de données sur des patients présentant des complications cutanées d'origine diabétique.

Les éruptions cutanées figurent parmi les effets indésirables de la saxagliptine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Il est recommandé de surveiller l'apparition de problèmes cutanés conformément aux soins courants à apporter au patient diabétique.

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

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

KOMBOGLYZE est contre-indiqué pendant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte avec KOMBOGLYZE ou ses composantes individuelles (saxagliptine, chlorhydrate de metformine). Des manifestations indésirables sur la reproduction et le développement ont été observées dans les études chez les animaux. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Saxagliptine

La saxagliptine traverse le placenta et atteint le fœtus lorsqu'elle est administrée à des rates gravides.

Chlorhydrate de metformine

La détermination des concentrations chez le fœtus a permis de montrer que la barrière placentaire bloque en partie le passage de la metformine.

De récentes données portent à croire qu'une glycémie anormale pendant la grossesse est associée à une incidence accrue d'anomalies congénitales; par conséquent, il faut administrer de l'insuline pendant la grossesse afin de maintenir la glycémie à des niveaux aussi près que possible de la normale.

7.1.2 Femmes qui allaitent

KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Aucune étude n'a été effectuée avec l'association des constituants de KOMBOGLYZE chez des animaux qui allaitent. Dans les études menées sur les constituants pris seuls, la saxagliptine et la metformine étaient excrétées dans le lait des rates. On ignore si la saxagliptine et/ou la metformine passent dans le lait humain.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; par conséquent, aucune indication n'a été autorisée par Santé Canada chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

Étant donné que la saxagliptine et la metformine sont éliminées en partie par le rein, et vu que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter un ralentissement de la fonction rénale, il faut user de prudence au moment d'administrer KOMBOGLYZE chez le patient plus âgé. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Fonction rénale](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Chez les personnes âgées, la dose de KOMBOGLYZE devrait être ajustée avec prudence afin d'établir la dose minimale requise pour obtenir un effet hypoglycémiant suffisant. Chez les personnes âgées, particulièrement celles qui ont 80 ans et plus, il faut évaluer la fonction rénale de façon régulière; règle générale, la dose de KOMBOGLYZE ne devrait pas être augmentée jusqu'à la dose maximale de la composante metformine. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [Fonction rénale](#).

Saxagliptine

Durant les études contrôlées portant sur l'innocuité et l'efficacité cliniques de la saxagliptine, 634 (15,3 %) des 4148 participants étaient âgés d'au moins 65 ans, et 59 (1,4 %) participants, d'au moins 75 ans. Dans l'ensemble, on n'a observé aucune différence entre les sujets d'au moins 65 ans et les sujets plus jeunes sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité. Même si ces études cliniques n'ont pas permis de cerner de différence entre patients âgés et plus jeunes en ce qui a trait à la réponse au traitement, on ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament.

Chlorhydrate de metformine

Les études cliniques contrôlées portant sur la metformine ne comptaient pas suffisamment de patients âgés pour pouvoir déterminer s'ils répondaient différemment au médicament par rapport aux patients plus jeunes; par ailleurs, d'autres rapports d'expérience clinique n'ont cerné aucune différence dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Une

partie substantielle de la dose de metformine administrée est excrétée par le rein et, parce que le risque d'effets indésirables graves associés au médicament est plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la metformine devrait être utilisée seulement chez les patients dont la fonction rénale est normale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le risque d'acidose lactique augmente avec l'âge du patient (voir [Système endocrinien et métabolisme](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Saxagliptine

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

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

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

Chlorhydrate de metformine

Les effets indésirables les plus souvent associés à la prise de metformine sont la diarrhée, les nausées et les troubles gastriques.

Acidose lactique : Effet secondaire très rare, mais grave (< 1/10 000 et cas isolés). L'acidose lactique est mortelle dans environ 50 % des cas. Voir [5 SURDOSAGE](#) et [Système endocrinien et métabolisme](#).

Effets gastro-intestinaux : Très fréquents (> 1/10) : Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, ballonnement abdominal, flatulences et anorexie) sont les effets indésirables les plus souvent associés à l'emploi de la metformine et sont près de 30 % plus fréquents chez les patients qui reçoivent cet agent seul que chez ceux qui prennent un placebo, surtout au début du traitement. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément avec la poursuite du traitement.

Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant au début du traitement semblent liés à la dose administrée, on peut les atténuer en augmentant progressivement la dose et en conseillant au patient de prendre la metformine (chlorhydrate de metformine) à l'heure des repas. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Étant donné qu'une diarrhée et/ou des vomissements importants peuvent entraîner une déshydratation et une urémie prérénale, il faut interrompre temporairement le traitement par la metformine dans ces circonstances.

Chez les patients dont le diabète est stabilisé par la prise de metformine, les symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne devraient pas être attribués au traitement, sauf lorsqu'on a exclu une maladie intercurrente ou une acidose lactique.

Organes des sens : Fréquents ($\geq 1/100$) : Au cours de la mise en route du traitement par la metformine, il n'est pas rare que les patients se plaignent d'un trouble du goût, par exemple la perception d'un goût métallique.

Réactions dermatologiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) : Dans les essais cliniques contrôlés, la fréquence d'éruptions cutanées ou de dermatite associée à la metformine en monothérapie était comparable à celle du placebo. Des cas de réactions cutanées comme un érythème, un prurit ou de l'urticaire sont très rares.

Effets hématologiques : Au cours d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients sous metformine en monothérapie ont présenté un taux sérique de vitamine B₁₂ inférieur à la normale, sans relever de symptômes; par contre, le taux sérique d'acide folique n'avait pas diminué de façon significative. Cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés en lien avec la prise de metformine, mais aucune hausse de l'incidence de neuropathie n'a été observée. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#).

D'après les données issues des essais cliniques et de la pharmacovigilance, une baisse ou une carence en vitamine B₁₂ pendant la prise de metformine était fréquente. On recommande de tenir compte de la possibilité d'une telle étiologie en cas d'anémie mégalo-blastique.

Effets hépatiques : Très rares ($< 1/10\ 000$ et cas isolés) : On a signalé des cas d'anomalies dans les tests de la fonction hépatique et d'hépatite qui se sont résorbés après l'arrêt du traitement par metformine.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables survenus chez au moins 2 % des patients sous saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à la metformine, peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 3](#).

Tableau 3 Effets indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportés durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine^a (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg plus la metformine ou la metformine plus un placebo

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine n = 191	Metformine + placebo n = 179
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	11 (5,8)	3 (1,7)
Éosinophilie	6 (3,1)	0
Troubles cardiovasculaires		
Coronaropathie	4 (2,1)	0
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	14 (7,3)	23 (12,8)
Dyspepsie	11 (5,8)	8 (4,5)
Mal de dents	8 (4,2)	11 (6,1)
Douleurs abdominales	7 (3,7)	2 (1,1)
Douleurs abdominales hautes	7 (3,7)	5 (2,8)
Nausées	7 (3,7)	8 (4,5)
Vomissements	7 (3,7)	7 (3,9)
Constipation	5 (2,6)	3 (1,7)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	4 (2,1)	1 (0,6)
Gastrite	2 (1,0)	2 (1,1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème périphérique	11 (5,8)	9 (5,0)
Douleur thoracique	5 (2,6)	2 (1,1)
Fatigue	5 (2,6)	7 (3,9)
Asthénie	0	2 (1,1)
Infections et infestations		
Grippe	22 (11,5)	23 (12,8)
Rhinopharyngite	21 (11,0)	19 (10,6)
Bronchite	18 (9,4)	11 (6,1)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (8,9)	14 (7,8)
Infection des voies urinaires	15 (7,9)	12 (6,7)
Sinusite	10 (5,2)	9 (5,0)
Gastroentérite	5 (2,6)	3 (1,7)
Infection dentaire	5 (2,6)	3 (1,7)
Gastroentérite virale	4 (2,1)	2 (1,1)
Pharyngite	2 (1,0)	4 (2,2)
Infection virale	1 (0,5)	4 (2,2)
Pharyngo-amygdalite	1 (0,5)	1 (0,6)
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention		
Blessure aux membres	3 (1,6)	1 (0,6)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine n = 191	Metformine + placebo n = 179
Examens		
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	4 (2,1)	2 (1,1)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 (0,5)	4 (2,2)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	17 (8,9)	18 (10,1)
Hypertriglycémie	6 (3,1)	2 (1,1)
Dyslipidémie	3 (1,6)	4 (2,2)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	16 (8,4)	9 (5,0)
Dorsalgie	15 (7,9)	16 (8,9)
Arthrose	8 (4,2)	4 (2,2)
Myalgie	6 (3,1)	4 (2,2)
Douleur aux extrémités	6 (3,1)	13 (7,3)
Exostose	4 (2,1)	2 (1,1)
Douleurs musculosquelettiques	4 (2,1)	9 (5,0)
Spasmes musculaires	3 (1,6)	4 (2,2)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	17 (8,9)	20 (11,2)
Étourdissements	8 (4,2)	9 (5,0)
Paresthésie	0	2 (1,1)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	8 (4,2)	5 (2,8)
Dépression	6 (3,1)	4 (2,2)
Troubles rénaux et urinaires		
Microalbuminurie	5 (2,6)	4 (2,2)
Néphrolithiase	4 (2,1)	3 (1,7)
Dysurie	0	4 (2,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	7 (3,7)	9 (5,0)
Douleur au pharyngolarynx	5 (2,6)	3 (1,7)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	6 (3,1)	5 (2,8)
Alopécie	4 (2,1)	0
Prurit	3 (1,6)	1 (0,6)
Troubles vasculaires		
Hypertension	9 (4,7)	12 (6,7)

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

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

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

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

Les effets indésirables, survenus chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à la metformine et à une sulfonylurée, peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 4](#).

Tableau 4 Effets indésirables (sans égard au lien de causalité établi par le chercheur) rapportés durant l'étude portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine et à une sulfonylurée^a (SU) (24 semaines), chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine à 5 mg ou un placebo

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients	
	Ajout à la metformine et à une SU Saxagliptine à 5 mg + metformine + SU n = 129	Placebo + metformine + SU n = 128
Troubles hématologiques et du système lymphatique		
Anémie	1 (0,8)	5 (3,9)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	7 (5,4)	5 (3,9)
Flatulences	4 (3,1)	0
Gastrite	3 (2,3)	3 (2,3)
Nausées	2 (1,6)	4 (3,1)
Constipation	1 (0,8)	3 (2,3)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	8 (6,2)	12 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (4,7)	6 (4,7)
Infection des voies urinaires	4 (3,1)	8 (6,3)
Pharyngite	0	3 (2,3)
Candidose buccale	0	3 (2,3)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie ^b	13 (10,1)	8 (6,3)
Dyslipidémie	5 (3,9)	7 (5,5)
Hyperglycémie	4 (3,1)	4 (3,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur aux extrémités	2 (1,6)	4 (3,1)
Arthralgie	2 (1,6)	3 (2,3)
Dorsalgie	1 (0,8)	4 (3,1)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients Ajout à la metformine et à une SU	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine + SU n = 129	Placebo + metformine + SU n = 128
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4 (3,1)	3 (2,3)
Étourdissements	3 (2,3)	2 (1,6)
Neuropathie périphérique	3 (2,3)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	0	3 (2,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	4 (3,1)	1 (0,8)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	2 (1,6)	3 (2,3)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (5,4)	2 (1,6)

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

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

Les effets indésirables survenus chez au moins 2 % des patients recevant la saxagliptine (5 mg) ou un placebo en ajout à l'insuline (avec ou sans metformine), peu importe le lien de causalité, figurent au [tableau 5](#).

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

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

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

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

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

^c Terme rapporté; les cas ne satisfont pas à la définition acceptée sur le plan médical de la crise hypertensive.

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

Étude de pharmacovigilance sur l'innocuité cardiovasculaire

Saxagliptine

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

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

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Effets indésirables graves (rapportés chez moins de 2 % des patients) et effets indésirables d'intérêt* (rapportés chez moins de 2 % des patients et chez au moins 2 patients), sans égard au lien de causalité établi par le chercheur, survenus plus souvent durant l'emploi de la saxagliptine que durant celui du placebo au cours des études portant sur l'ajout de la saxagliptine à la metformine, à la metformine et à une sulfonilurée (24 semaines) et à l'insuline (avec ou sans metformine) (études de courte durée de 24 semaines et volets de prolongation de longue durée) :

Troubles hématologiques et du système lymphatique* : lymphopénie

Troubles gastro-intestinaux : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, hépatite

Troubles du système immunitaire* : sarcoïdose, hypersensibilité

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

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention : accident de la route, fracture de la cheville, chute, hernie cicatricielle, blessure à un membre, lacération de la peau

Examens*: hausse du taux sanguin de cholestérol, baisse de la numération des lymphocytes

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrose

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

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

Troubles rénaux et urinaires : calcul urétéral, calcul urinaire, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané* : éruption papuleuse, prurit, lésion cutanée, hyperhidrose

Interventions chirurgicales et médicales : stérilisation

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

8.4 Résultats anormaux aux analyses biomédicales : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Saxagliptine

Numération absolue des lymphocytes : Une réduction moyenne liée à la dose de la numération lymphocytaire absolue a été observée pendant la prise de saxagliptine. À l'issue de l'analyse des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés, le nombre absolu de lymphocytes, qui s'élevait à environ 2200 cellules/ μ L au départ, s'est abaissé d'environ 100 cellules/ μ L en moyenne chez les patients recevant la saxagliptine plutôt que le placebo.

La valeur moyenne de la numération absolue des lymphocytes est demeurée stable et dans les limites de la normale avec la prise quotidienne du médicament sur une période allant jusqu'à 102 semaines.

La proportion de patients chez qui on a signalé une numération lymphocytaire ≤ 750 cellules/ μ L était de 1,5 % dans le groupe sous saxagliptine à 5 mg et de 0,4 % dans le groupe placebo. Les baisses de la numération lymphocytaire n'étaient pas liées à des effets indésirables pertinents sur le plan clinique. Il faut mesurer la numération lymphocytaire lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou de longue durée. On ne connaît pas l'effet de la saxagliptine sur la numération lymphocytaire chez des patients présentant des anomalies touchant les lymphocytes (p. ex. patients séropositifs).

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

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

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, on a observé une baisse sous la normale de la concentration sérique de vitamine B₁₂, auparavant normale, chez environ 7 % des participants qui prenaient de la metformine, sans relever de manifestations cliniques. Cependant, une telle baisse, probablement imputable à une altération de l'absorption de la vitamine par l'intermédiaire du facteur intrinsèque, est très rarement associée à l'anémie et semble céder rapidement à l'arrêt du traitement par la metformine ou à la prise de suppléments de vitamine B₁₂. Voir [Système endocrinien et métabolisme](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Saxagliptine

Troubles hématologiques et du système lymphatique : purpura thrombopénique idiopathique.

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite chronique et aiguë. Voir [Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#).

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, dont anaphylaxie, œdème de Quincke, éruptions cutanées, urticaire et lésions cutanées exfoliatrices, y compris syndrome de Stevens-Johnson. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Sensibilité et résistance](#).

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie grave et invalidante (voir [Appareil locomoteur](#)), rhabdomyolyse.

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

Chlorhydrate de metformine

Troubles hématologiques et du système lymphatique : anémie hémolytique, parfois d'issue fatale.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, trouble gastrique, ulcère gastrique, trouble gastro-intestinal, nausées, vomissements.

Troubles hépatobiliaires : anomalies aux tests de la fonction hépatique ou disparition de l'hépatite à l'arrêt du traitement par la metformine, hépatite auto-immune, lésion hépatique d'origine médicamenteuse, hépatite, pancréatite.

Examens : augmentation du taux sanguin d'acide lactique. Réduction du taux de thyrotropine chez les patients présentant une hypothyroïdie traitée ou non traitée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : acidose lactique, diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des taux sériques durant l'utilisation de longue durée de la metformine, diminution du poids, diminution de l'appétit. Hypomagnésémie liée à la diarrhée.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie, neuropathie périphérique chez les patients présentant une carence en vitamine B₁₂.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : photosensibilité, érythème, prurit, éruption cutanée, lésion cutanée, urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

Aucune étude pharmacocinétique portant sur les interactions médicamenteuses avec KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) n'a été effectuée; de telles études ont par contre été menées avec les composants individuels de KOMBOGLYZE.

Saxagliptine

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

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

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

Chlorhydrate de metformine

Dans le cadre d'études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, les paramètres pharmacocinétiques du propranolol et de l'ibuprofène n'ont pas été altérés par la prise concomitante de metformine.

La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, de sorte que la probabilité qu'elle interagisse avec les médicaments qui se lient fortement à ces protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécide, par comparaison aux sulfonurées, est moins grande.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du tabagisme et de l'alcool sur la pharmacocinétique de KOMBOGLYZE n'a pas fait l'objet d'études spécifiques.

Chlorhydrate de metformine

Consommation d'alcool : Il a été montré que l'alcool accentue l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut mettre en garde les patients contre une consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, pendant le traitement par KOMBOGLYZE. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#). Le risque d'acidose lactique est accru au cours d'une intoxication alcoolique aiguë, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique. Il est recommandé d'éviter la consommation d'alcool et de produits médicinaux contenant de l'alcool.

9.4 Interactions médicament-médicament

Saxagliptine

Effet d'autres médicaments sur la saxagliptine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Rifampine (rifampicine) : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) et de la rifampine, un puissant inducteur du CYP 3A4 et du CYP 3A5 et un inducteur de la Pgp (600 mg une fois par jour, à l'état d'équilibre), a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'ASC de la saxagliptine de 53 % et de 76 %, respectivement. Une hausse correspondante de la C_{max} (39 %) du métabolite actif a été observée, mais sans aucun changement de l'ASC plasmatique. On n'a noté aucun changement dans l'inhibition maximale de la DPP-4 (%I_{max}) et une réduction de 6 % seulement de l'aire moyenne sous la courbe de l'effet en fonction du temps d'inhibition de la DPP-4 (ASCE) sur une période de 24 heures (intervalle posologique de la saxagliptine) lorsque la saxagliptine était administrée en concomitance avec la rifampine. Cependant, une

demi-vie plus courte de l'inhibition de la DPP-4 a été observée pendant la période d'administration simultanée de la rifampine (25,9 heures pour la saxagliptine en monothérapie contre 14,5 heures pour la saxagliptine administrée avec la rifampine). Voir [Système endocrinien et métabolisme, Emploi avec de puissants inducteurs du CYP 3A4](#).

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

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

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

Effet de la saxagliptine sur d'autres médicaments

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

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

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

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

Digoxine : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la Pgp, n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine. Il est donc peu probable que la saxagliptine interagisse de manière cliniquement significative avec la digoxine. La saxagliptine n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur le transport dépendant de la Pgp.

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

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

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

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

Chlorhydrate de metformine

Glyburide : Dans une étude sur les interactions médicamenteuses chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration concomitante d'une dose unique de metformine et de glyburide n'a entraîné aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la metformine. On a observé des baisses très variables de l'ASC et de la C_{max} du glyburide. Le fait que l'étude portait sur l'administration d'une dose unique et le manque de corrélation entre les taux sanguins de glyburide et les effets pharmacodynamiques rendent la signification clinique de cette interaction incertaine.

Furosémide : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de furosémide a entraîné des altérations des paramètres pharmacocinétiques de ces deux produits. D'une part, l'emploi du furosémide a entraîné une hausse de 22 % des C_{max} plasmatique et sanguine de la metformine et de 15 % de l'ASC relative à la concentration sanguine de ce produit, sans que l'élimination rénale de la metformine ne soit altérée significativement. D'autre part, la prise de metformine a occasionné des baisses respectives de 31 % et de 12 % de la C_{max} et de l'ASC du furosémide par rapport aux valeurs observées lorsqu'il est administré seul, tandis que la demi-vie terminale du furosémide a baissé de 32 %, sans que son élimination rénale ne soit altérée significativement. Il n'existe aucune donnée concernant l'interaction entre la metformine et le furosémide lorsqu'ils sont administrés en concomitance sur une longue période.

Nifédipine : Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration de doses uniques à des volontaires sains, l'emploi concomitant de metformine et de nifédipine a entraîné des hausses respectives de 20 et de 9 % de la C_{max} plasmatique et de l'ASC de la metformine ainsi qu'un accroissement de la quantité de metformine excrétée dans les urines, sans modification du T_{max} et de la demi-vie de ce produit. Il semble que l'emploi de la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. Quant à la metformine, son emploi n'a que des effets minimes sur la pharmacocinétique de la nifédipine.

Agents cationiques : En théorie, les médicaments cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec elle pour les mêmes systèmes de transport dans les tubes urinifères. Une interaction semblable entre la metformine et la cimétidine par voie orale a été observée chez des volontaires sains qui participaient à des études sur les interactions médicamenteuses comportant l'administration concomitante de doses uniques et de doses multiples de ces deux agents. Ainsi, une élévation de 60 % des concentrations maximales de la metformine dans le plasma et le sang entier ainsi qu'une augmentation de 40 % des ASC relatives aux concentrations de metformine dans le plasma et le sang entier ont été observées.

Aucune modification de la demi-vie d'élimination n'a été relevée dans le cadre de l'étude qui comportait l'emploi de doses uniques. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Même si cette interaction demeure théorique (sauf dans le cas de la cimétidine), il est recommandé de surveiller attentivement l'état du patient et d'adapter avec soin la dose de KOMBOGLYZE ou de l'autre agent pris simultanément si celui-ci est un médicament cationique excrété par sécrétion tubulaire.

Lévothyroxine : La lévothyroxine peut réduire l'effet hypoglycémiant de la metformine. On recommande de surveiller la glycémie, en particulier lors de l'instauration, de la modification ou de l'arrêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes. Voir [Surveillance et examens de laboratoire](#).

Anticoagulants : Une hausse de 20 % du taux d'élimination du phenprocoumon, un anticoagulant, a été signalée lorsque ce dernier est administré en concomitance avec la metformine. Par conséquent, les patients qui reçoivent du phenprocoumon ou d'autres anticoagulants antivitamine K devraient faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque les deux types de médicaments sont administrés en concomitance. Dans de tels cas, une hausse importante du temps de Quick peut survenir à l'arrêt du traitement par KOMBOGLYZE, entraînant ainsi une hausse du risque d'hémorragie.

Autres médicaments : D'autres médicaments tendent à causer une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique. Parmi ces agents, mentionnons les diurétiques thiazidiques et d'autres types de diurétiques, les corticostéroïdes, les phénothiazines, les produits employés dans le traitement des troubles de la thyroïde, les œstrogènes, les associations œstro-progestatives, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, la niacine, les agents sympathomimétiques, les bloqueurs calciques, l'isoniazide et les agonistes bêta₂. Par ailleurs, les inhibiteurs de l'ECA peuvent abaisser la glycémie. Il convient de surveiller étroitement l'état du patient qui reçoit un de ces agents et KOMBOGLYZE afin de préserver l'équilibre glycémique.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments. Comme le jus de pamplemousse inhibe faiblement la biotransformation dépendante du CYP 3A4 dans la paroi intestinale, son administration avec la saxagliptine pourrait entraîner une hausse modérée du taux plasmatique de saxagliptine.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec des produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Des épreuves d'imagerie avec injection de produits de contraste iodés peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale et ont été associées à une acidose lactique chez des patients sous metformine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [Fonction rénale](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) associe deux agents antihyperglycémiant dotés de modes d'action complémentaires afin de réduire la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale chez les patients atteints de diabète de type 2 : le chlorhydrate de saxagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, un membre de la classe des biguanides. KOMBOGLYZE cible trois éléments centraux du diabète de type 2, soit : la synthèse et la libération réduite d'insuline, une production accrue de glucose dans le foie et une sensibilité réduite à l'insuline.

Saxagliptine

La saxagliptine et son principal métabolite sont de puissants inhibiteurs compétitifs de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible. La saxagliptine a une plus grande affinité sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine et son principal métabolite se fixent au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et inhibent longtemps cette enzyme, mais ne se lient pas de façon durable aux autres enzymes, dont la DPP-8 et la DPP-9. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la saxagliptine exerce son effet en ralentissant l'inactivation des hormones incrétines, dont le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). La saxagliptine fait monter les concentrations de ces hormones incrétines intactes et actives, pour en accentuer et en prolonger l'effet. Dans le cadre des essais sur cellules, la saxagliptine a fortement inhibé l'activité de la DPP ancrée à la surface des lymphocytes T, mais n'a pas inhibé l'activation *in vitro* ni *in vivo* des lymphocytes T.

Les incrétines sont des hormones libérées par les intestins tout au long de la journée, et leur taux augmente après les repas. Ces hormones sont rapidement inactivées par l'enzyme DPP-4. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Quand la glycémie est élevée, les incrétines GLP-1 et GIP stimulent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. L'incrétine GLP-1 inhibe en outre la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, entraînant de ce fait une baisse de la production hépatique de glucose.

Le taux de GLP-1 est faible en présence de diabète de type 2, mais la saxagliptine entraîne l'augmentation du taux de GLP-1 et de GIP actifs, accentuant ces mécanismes. En faisant augmenter le taux de GLP-1 et de GIP actifs, la saxagliptine stimule la libération postprandiale d'insuline et fait baisser le taux postprandial de glucagon circulant d'une façon glucodépendante.

En présence d'hyperglycémie chez le patient atteint de diabète de type 2, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon peuvent se traduire par une baisse du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des glycémies à jeun et postprandiale.

Chlorhydrate de metformine

La metformine est un agent antihyperglycémiant qui améliore la tolérance au glucose chez les sujets atteints de diabète de type 2, entraînant une baisse des glycémies basale et postprandiale. La metformine abaisse la production de glucose dans le foie et réduit son absorption dans l'intestin; en outre, elle améliore la sensibilité à l'insuline en stimulant la captation et l'utilisation périphérique du glucose. Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne provoque pas d'hypoglycémie, ni chez les patients atteints de diabète de type 2 ni chez les

sujets normaux (sauf dans des circonstances exceptionnelles, voir [Système endocrinien et métabolisme](#), [Hypoglycémie](#)) et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie. Dans le traitement par metformine, la sécrétion d'insuline demeure inchangée tandis que l'insulinémie à jeun et la réponse insulinémique durant la journée peuvent en fait s'atténuer.

10.2 Pharmacodynamie

Saxagliptine

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Après l'administration orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de 500 mg de chlorhydrate de metformine administré à jeun est d'environ 50 à 60 %. Des études sur l'administration orale de doses uniques de chlorhydrate de metformine en comprimés à raison de 500 mg à 1500 mg ainsi que de 850 mg à 2550 mg indiquent une absence de proportionnalité par rapport à la dose lorsque celle-ci augmente, ce qui est dû à une baisse de l'absorption plutôt qu'à une modification de l'élimination.

Les aliments réduisent l'ampleur de l'absorption de la metformine et retardent légèrement cette absorption, tel que l'illustre le pic moyen inférieur d'environ 40 % de la C_{max} , l'ASC de la concentration plasmatique en fonction du temps de 25 % inférieure, et une prolongation de 35 minutes du T_{max} après l'administration d'un seul comprimé de 850 mg de metformine avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun d'un comprimé de concentration identique. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

Distribution

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après l'administration d'une dose orale unique de 850 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion négligeable, contrairement aux sulfonylurées, qui se lient aux protéines plasmatiques à un taux supérieur à 90 %. Une partie de la metformine se concentre dans les érythrocytes, probablement avec le temps.

Métabolisme

Saxagliptine

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

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

Chlorhydrate de metformine

Des études sur l'administration intraveineuse de doses uniques chez des sujets normaux montrent que la metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et qu'elle n'est ni métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été mis en évidence chez l'humain) ni excrétée par voie biliaire.

Les résultats d'études menées chez des animaux à l'aide de la technique de marquage au ^{14}C ont permis de constater que la metformine ne se concentrait pas dans les cellules hépatiques et qu'elle n'était pas excrétée dans la bile; elle se concentre plutôt dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a pu démontrer que la concentration sanguine de metformine consécutive à l'administration de 2 g de ce médicament demeurait inférieure à 10 mcg/mL, même à la concentration plasmatique maximale, obtenue 2 heures après l'absorption. Les analyses effectuées ont permis de constater que la metformine n'exerçait aucune action notable sur l'organisme autre que son activité métabolique particulière.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'entraîne de réduction de la glycémie que lorsque la dose administrée est très près de la dose létale. La sensibilité à la metformine varie d'une espèce animale à l'autre. Les animaux atteints de diabète provoqué expérimentalement sont nettement plus sensibles à la metformine, à condition qu'il y ait toujours sécrétion d'insuline.

L'action antihyperglycémiant de la metformine est probablement médiée par l'insuline : l'emploi de la metformine se traduit par l'amélioration du coefficient K d'assimilation du glucose, de même que du coefficient d'efficacité insulinique.

Certains résultats semblent indiquer que la prise de metformine normalise la sécrétion de l'insuline chez le diabétique obèse atteint d'hyperinsulinémie, en même temps qu'elle normalise la glycémie.

Chez l'animal sain, l'administration de metformine n'a que peu d'effet sur les réserves hépatiques de glycogène. L'emploi de doses faibles ou modérées n'entraîne aucune modification de ces réserves, alors que celui de doses élevées se rapprochant de la dose létale occasionne une perte des réserves, qui précède la chute de la glycémie. Cette réaction illustre le mécanisme de défense qui sous-tend la mobilisation des réserves de l'organisme à des fins antihypoglycémiantes.

Chez l'animal diabétique dont les réserves hépatiques de glycogène sont appauvries, le contraire se produit : l'administration de metformine se traduit par l'accroissement de ces réserves. Employée *in vitro*, la metformine stimule également l'utilisation du glucose par le tissu musculaire, comme en témoignent les mesures réalisées à l'aide de l'appareil de Warburg

après isolation de tissu musculaire; cette action se fait en aérobie. Même en concentration élevée, la metformine ne semble pas inhiber les processus respiratoires ni entraîner le métabolisme des glucides en anaérobie, contrairement au phénylbiguanide.

Les méthodes de dépistage fondées sur le radiomarquage ou le dépistage chimique n'ont pas permis de trouver de métabolites de la metformine.

L'examen radiochromatographique des urines révèle de façon constante un seul pic de soluté pour lequel le Rf correspond toujours à celui de la metformine pure. L'administration de metformine pendant 10 jours consécutifs n'a donné lieu à aucun signe d'accumulation.

On a noté, chez certains animaux, une inhibition de la néoglycogénèse après sa stimulation par le jeûne ou encore par administration de cortisol, d'alcool ou d'autres substrats tels que l'alanine, le lactate et le pyruvate. Cependant, cet effet variait selon le type et la dose du biguanide administré, l'état nutritionnel de l'espèce animale étudiée et le modèle expérimental utilisé.

On n'observe une inhibition de la néoglycogénèse qu'en présence d'insuline, et cette inhibition ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

Chez l'humain et chez l'animal placés dans certaines conditions expérimentales, une inhibition de l'absorption intestinale des glucides consécutive à l'administration de biguanides a été observée; cette inhibition n'était pas liée à un phénomène de malabsorption. Une étude, entre autres, a permis de constater un allongement de 20 % du temps d'absorption du galactose chez des humains ayant reçu de la metformine. Une autre étude, toujours réalisée chez l'humain, n'a toutefois pas permis d'étayer ces résultats.

Des données récentes semblent indiquer que la plupart des effets des biguanides sur le métabolisme s'exercent par l'intermédiaire d'un seul mécanisme, soit 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 effet également observé, semble cependant attribuable à l'inhibition de l'acétylcoenzyme A carboxylase par les biguanides. Cet effet pourrait expliquer, du moins en partie, la perte de poids survenant chez le diabétique obèse qui reçoit un biguanide.

Élimination

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par le rein sous forme inchangée. La clairance rénale de la metformine est de 450 mL/min, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation du médicament dans l'organisme. La clairance rénale est environ 3,5 fois plus importante que la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après administration par voie orale, environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par les reins au cours des 24 premières heures, la demi-vie d'élimination étant de 6,2 heures environ. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, indiquant que la masse des érythrocytes pourrait être l'un des compartiments de distribution.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (< 18 ans) :**

Saxagliptine

La pharmacocinétique de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez l'enfant. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Des données limitées provenant d'études contrôlées de la pharmacocinétique de la metformine chez des personnes âgées en bonne santé laissent supposer que sa clairance plasmatique totale est moins élevée, que sa demi-vie est prolongée et que sa C_{max} est augmentée comparativement à celles de jeunes sujets sains. Selon ces données, il semble que le changement des paramètres pharmacocinétiques de la metformine avec l'âge s'explique principalement par une altération de la fonction rénale. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

Le traitement par KOMBOGLYZE ne devrait pas être entrepris chez des patients de 80 ans ou plus, à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas diminuée. Voir [Système endocrinien et métabolisme, Acidose lactique](#).

- **Sexe** : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction du sexe.

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Les paramètres pharmacocinétiques de la metformine n'étaient pas significativement différents chez les sujets normaux et les patients atteints de diabète de type 2 lorsqu'ils étaient analysés en fonction du sexe. De même, dans les études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant des comprimés de chlorhydrate de metformine était comparable chez les hommes et les femmes.

- **Origine ethnique** : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en fonction de l'origine ethnique.

Saxagliptine

Dans le cadre d'un modèle analytique d'exposition, on a comparé la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez 309 sujets de race blanche et 105 sujets de races autres que de race blanche (comprenant 6 autres groupes d'origine ethnique). On n'a observé aucune différence significative entre ces 2 populations quant à la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite.

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de metformine selon la race n'a été effectuée. Dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints de diabète de type 2, l'effet antihyperglycémiant de la metformine était comparable chez les sujets de race blanche (n = 249), de race noire (n = 51) et d'origine hispanique (n = 24).

- **Insuffisance hépatique** : Il est contre-indiqué d'utiliser KOMBOGLYZE en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave. KOMBOGLYZE n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire évoquant une maladie hépatique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Aucune étude de la pharmacocinétique de la metformine n'a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale** : KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (TFGe < 30 mL/min/1,73 m²), de néphropathie terminale, ou chez les patients sous dialyse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Saxagliptine

On a mené une étude ouverte afin de comparer la pharmacocinétique de la saxagliptine prise en dose unique (10 mg) chez des sujets atteints d'insuffisance rénale chronique plus ou moins grave et des sujets ayant une fonction rénale normale. L'ampleur de l'insuffisance rénale n'a eu aucun effet sur la C_{max} de la saxagliptine ou de son principal métabolite. En présence d'insuffisance rénale légère, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est 1,2 et 1,7 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale.

En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, ou de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est jusqu'à 2,1 et 4,5 fois plus grande, respectivement, qu'en présence d'une fonction rénale normale. Il ne faut pas dépasser la dose unique quotidienne de 2,5 mg de saxagliptine chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave. Toutefois, l'emploi de KOMBOGLYZE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min/1,73 m²) et il est déconseillé d'utiliser KOMBOGLYZE chez les patients présentant un TGF_e ≥ 30 mL/min/1,73 m² et < 45 mL/min/1,73 m² parce que ces patients ont besoin d'une dose plus faible de saxagliptine que celle qui est offerte avec KOMBOGLYZE, un produit d'association à doses fixes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

Chlorhydrate de metformine

Chez les sujets dont la fonction rénale est réduite (d'après la mesure de la clairance de la créatinine, soit < 60 mL/min), les demi-vies plasmatique et sanguine de la metformine sont prolongées, et sa clairance rénale est abaissée dans la même proportion que celle de la créatinine.

- **Obésité** :

Saxagliptine

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les comprimés à température ambiante (15 à 25 °C).

12 PARTICULARITÉS RELATIVES À LA MANIPULATION DU PRODUIT

Garder dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

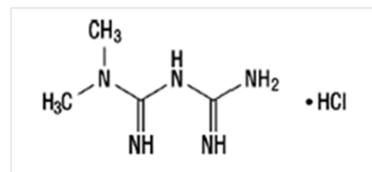
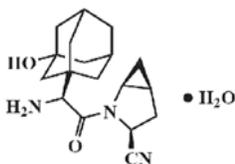
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	saxagliptine monohydratée ^a	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile, 2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1]déc-1-yl)acétyl]-, hydrate (1:1), (1S,3S,5S)- ou (1S,3S,5S)-2-[(2S)-amino(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1]déc-1-yl)acétyl]2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydraté	chlorhydrate de N,N-diméthylebiguanide ou chlorhydrate de diamide N,N-diméthylimidodicarbonimidique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{18}H_{25}N_3O_2 \cdot H_2O$ 333,43 (315,41 anhydre)	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ 165,63

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

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

Le chlorhydrate de metformine est une poudre cristalline blanche ou blanchâtre. Il est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone, l'éther et le chloroforme. Le pKa de la metformine est de 12,4. Le pH d'une solution contenant 1 % de chlorhydrate de metformine dans l'eau est de 6,68.

^a La saxagliptine monohydratée est convertie en chlorhydrate de saxagliptine *in situ* durant la fabrication du produit médicamenteux.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Aucune étude d'efficacité clinique n'a été menée avec KOMBOGLYZE (comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine); par contre, on a montré la bioéquivalence des

comprimés de KOMBOGLYZE et des comprimés à libération immédiate de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine pris en concomitance. Voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#).

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'association de la saxagliptine et de la metformine lors d'une étude à double insu et contrôlée par placebo chez des patients atteints de diabète de type 2.

14.1 Études cliniques par indication

Ajout à la metformine

Plan de l'étude

Tableau 6 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur la saxagliptine en ajout à la metformine

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans	Âge moyen (plage)	Sexe (% H/F)
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Metformine en mode ouvert (1500 à 2500 mg) et saxagliptine à 5 mg/jour ou placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, N = 191 ≥ 65 ans, n = 32 ≥ 75 ans, n = 2 Placebo, n = 179 ≥ 65 ans, n = 26 ≥ 75 ans, n = 3	55 ans (26 à 76)	54/46

Résultats de l'étude

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

Les patients qui répondaient aux critères d'admission ont participé durant 2 semaines à une période de préparation à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme d'exercice ainsi que l'administration d'un placebo et de metformine à la dose habituelle, qui pouvait atteindre 2500 mg/jour durant toute la durée de l'étude. Après cette période préliminaire, les patients admissibles ont reçu 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de saxagliptine ou un placebo suivant une répartition aléatoire, en sus de la dose de metformine qu'ils prenaient déjà en mode ouvert. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ont reçu de la pioglitazone comme traitement de secours, en plus de la metformine et du placebo ou de la saxagliptine. Il était interdit d'augmenter les doses de saxagliptine et de metformine durant cette étude.

Prise en dose de 5 mg en association avec la metformine, la saxagliptine a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale que l'association placebo-metformine ([tableau 7](#)).

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

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

§ Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite avant le traitement de secours par la pioglitazone.

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

^a p < 0,0001 comparativement au placebo

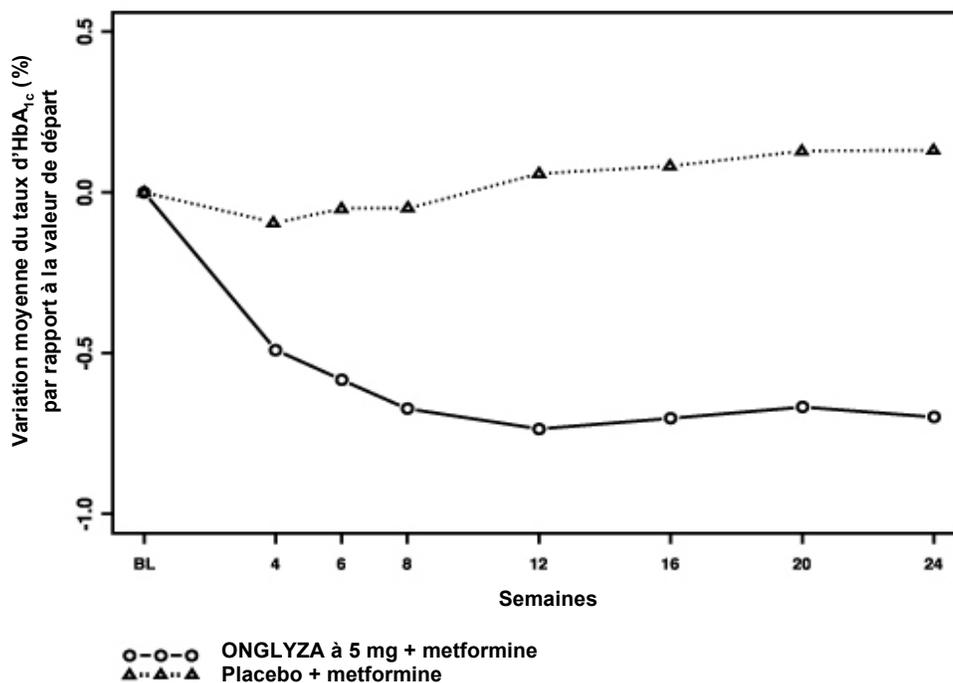
GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Le pourcentage moyen de variation du taux d'HbA_{1c} par rapport à la valeur de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la [figure 1](#). Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (43,5 et 16,6 %, respectivement). La baisse de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale était significativement plus importante chez les patients qui recevaient la saxagliptine (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (-3,2 et -1,0 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo plutôt que la saxagliptine à 5 mg avec la metformine (27 et 13 %) ont dû abandonner le traitement en raison de la perte de l'équilibre glycémique ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les plus importantes variations moyennes ajustées du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à la saxagliptine à 5 mg ont été observées

chez les patients dont les taux d'HbA_{1c} étaient les plus élevés au départ. Durant cette étude, les effets du traitement sur les paramètres lipidiques étaient comparables pour la saxagliptine et le placebo. De même, le changement du poids corporel a été comparable dans les groupes recevant la saxagliptine et le placebo (baisse de 0,9 kg dans les 2 groupes).

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



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

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

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

Ajout à la metformine et à une sulfonylurée

Plan de l'étude

Tableau 8 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur la saxagliptine en ajout à la metformine et à une sulfonylurée

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

Résultats de l'étude

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

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

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

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

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

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

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

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

§ Signification non testée

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

Non statistiquement significatif

Ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)

Plan de l'étude

Tableau 10 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur la saxagliptine en ajout à l'insuline (avec ou sans metformine)

Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans	Âge moyen (plage)	Sexe (% H/F)
Multicentrique, répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus de la saxagliptine à 5 mg ou insuline en mode ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec de la metformine plus un placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine à 5 mg, n = 304 ≥ 65 ans, n = 71 ≥ 75 ans, n = 6 Placebo, n = 151 ≥ 65 ans, n = 33 ≥ 75 ans, n = 3	57 ans (18 à 77)	41/59

Résultats de l'étude

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

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

L'augmentation des doses de saxagliptine et de metformine (le cas échéant) n'était pas autorisée durant cette étude.

L'ajout de saxagliptine à 5 mg à l'insuline avec ou sans metformine a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie postprandiale que l'ajout de placebo à l'insuline avec ou sans metformine (tableau 11). Les patients recevant de la saxagliptine à 5 mg en ajout à l'insuline seule ou à l'insuline en association avec la metformine ont obtenu des réductions du taux d'HbA_{1c} (-0,4 % et -0,4 %, respectivement) semblables à celles observées sous placebo. La proportion de patients qui ont dû abandonner le traitement en raison d'une glycémie mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours a été de 23 % dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg en ajout à l'insuline et de 32 % dans le groupe affecté au placebo en ajout à l'insuline. La dose quotidienne moyenne d'insuline au départ était de 53 unités chez les patients traités par la saxagliptine à 5 mg et de 55 unités chez ceux qui recevaient le placebo. La variation moyenne de la dose quotidienne d'insuline était une hausse de 2 unités dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg et de 5 unités dans le groupe placebo.

Tableau 11 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'essai contrôlé par placebo portant sur l'ajout de la saxagliptine à l'insuline*

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

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

traitement. Dose quotidienne totale moyenne d'insuline : population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude.

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

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

§ Signification non testée

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

Non statistiquement significative

GPP = glycémie postprandiale

HGPO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Au terme de la période de traitement de courte durée de 24 semaines, les patients étaient admissibles à une période de traitement de longue durée à double insu et contrôlée. Les patients ont continué de prendre le médicament à l'étude à l'insu auquel ils avaient été affectés pour la période de traitement de courte durée (saxagliptine à 5 mg ou placebo en ajout à l'insuline avec ou sans metformine). Durant la période de traitement de longue durée, des modifications de la dose et du type d'insuline étaient autorisées. Parmi les patients qui ont participé à la période de traitement de longue durée, 268 patients (88,2 % des patients randomisés) et 134 patients (88,7 % des patients randomisés) prenaient la saxagliptine à 5 mg et le placebo plus de l'insuline avec ou sans metformine, respectivement. Les résultats de la période de prolongation ont montré que les réductions du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales qui ont été observées dans le groupe recevant la saxagliptine (5 mg) et l'insuline comparativement au groupe recevant le placebo et l'insuline se sont maintenues jusqu'à la semaine 52; la variation du taux d'HbA_{1c} sous la saxagliptine à 5 mg (cas observés = 244) comparativement au placebo (cas observés = 124) a été de -0,4 % à la semaine 52. Les résultats ont été semblables, que les sujets aient utilisé ou non la metformine au départ. Des augmentations de la dose quotidienne totale moyenne d'insuline par rapport au départ ont été observées dans les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 52, la hausse étant numériquement plus faible dans le groupe traité par la saxagliptine à 5 mg (5 unités pour la saxagliptine vs 6 unités pour le placebo).

Metformine

Cette étude prospective avec randomisation (UKPDS) a établi les bienfaits à long terme d'une maîtrise intensive de la glycémie chez des patients atteints du diabète de type 2. L'analyse des résultats des patients accusant une surcharge pondérale qui ont été traités par la metformine après l'échec d'un régime alimentaire seul a révélé :

- une réduction significative du risque absolu de toute complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (43,3 événements/1000 années-patients), $p = 0,0023$, et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (40,1 événements/1000 années-patients) ($p = 0,0034$);
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète dans le groupe metformine (7,5 événements/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (12,7 cas/1000 années-patients) ($p = 0,017$);
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale dans le groupe metformine (13,5 événements/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (20,6 cas/1000 années-patients) ($p = 0,011$), et les groupes sulfonylurée et insulinothérapie combinés (18,9 événements/1000 années-patients) ($p = 0,021$);

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde dans le groupe metformine (11 événements/1000 années-patients) par comparaison au groupe soumis uniquement à un régime alimentaire (18 cas/1000 années-patients) ($p = 0,01$).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Dans une étude sur la bioéquivalence de KOMBOGLYZE 2,5/500 (mg de saxagliptine et mg de chlorhydrate de metformine), la saxagliptine et la metformine étaient toutes deux bioéquivalentes à 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés distincts administrés à des sujets en bonne santé à jeun ou non à jeun (voir le [tableau 12](#)).

Les formes posologiques de KOMBOGLYZE (2,5/500, 2,5/850 et 2,5/1000 de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine) sont formulées de façon proportionnelle.

Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques (moyennes géométriques) de la saxagliptine et de la metformine après une dose unique par voie orale de KOMBOGLYZE ou après administration concomitante de doses correspondantes de saxagliptine et de metformine en comprimés distincts à des sujets en bonne santé à jeun ou non

Saxagliptine				
Traitement	N	ASC_{0-t} (ng·h/mL)	ASC_{0-∞} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
A	27	50,28	52,17	10,54
B	26	51,60	53,73	11,53
C	26	59,00	61,31	12,71
D	26	58,94	60,88	12,79
Metformine				
Traitement	N	ASC_{0-t} (ng·h/mL)	ASC_{0-∞}* (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)
A	27	8035	8143	1058
B	26	7906	8070	1045
C	26	7498	7613	810
D	26	7654	7691	812

Traitement A : 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés administrés en concomitance à des patients à jeun.

Traitement B : KOMBOGLYZE – saxagliptine (2,5 mg) et chlorhydrate de metformine (500 mg) – administré à des patients à jeun.

Traitement C : 2,5 mg de saxagliptine et 500 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés administrés en concomitance à des patients non à jeun.

Traitement D : KOMBOGLYZE – saxagliptine (2,5 mg) et chlorhydrate de metformine (500 mg) – administré à des patients non à jeun.

* Le nombre de valeurs individuelles de l'ASC_(0-∞) signalé pour la metformine était de 26 pour les traitements A et B et de 25 pour les traitements C et D.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Aucune étude animale n'a été menée avec l'association des produits contenus dans KOMBOGLYZE (saxagliptine/chlorhydrate de metformine) afin d'évaluer la carcinogenèse, la mutagenèse ou l'altération de la fertilité. Les données suivantes sont fondées sur les études sur la saxagliptine et la metformine utilisées séparément.

Toxicité aiguë

Saxagliptine

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

Toxicité chronique

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

La toxicité de doses répétées de saxagliptine et de metformine a été évaluée dans une étude de 3 mois chez le chien avec des doses de 5 mg/kg/jour de saxagliptine, 20 mg/kg/jour de metformine et l'association de 1/20 et 5/20 mg/kg/jour de saxagliptine/metformine.

L'administration concomitante de saxagliptine et de metformine n'a pas provoqué d'effets toxiques distincts ou additifs chez le chien. La dose sans effet nocif (5/20 mg/kg de saxagliptine/metformine) correspondait à 68 et 1,5 fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose maximale recommandée, soit 5 mg/jour de saxagliptine et 2000 mg/jour de metformine, respectivement.

Saxagliptine

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

Cancérogénicité

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

Des études de cancérogénicité de longue durée ont été effectuées chez le rat (administration pendant 104 semaines) et la souris (administration pendant 91 semaines) à des doses pouvant atteindre 900 mg/kg/jour et 1500 mg/kg/jour respectivement. Dans les deux cas, ces doses sont environ quatre fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain de metformine, soit 2000 mg, selon les comparaisons des surfaces corporelles. Aucun signe de cancérogénicité liée à la metformine n'a été observé chez les rats mâles et femelles. Aucun signe de cancérogénicité liée à la metformine n'a été observé chez les rats mâles et femelles. De même, le pouvoir tumorigène de la metformine semblait être nul chez les rats mâles. En revanche, une incidence accrue de polypes bénins du stroma utérin a été relevée chez les rates recevant 900 mg/kg/jour.

Génotoxicité

Saxagliptine

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

Chlorhydrate de metformine

La metformine s'est révélée dépourvue de pouvoir mutagène selon les tests *in vitro* suivants : test d'Ames (*S. typhimurium*), test de mutation génique (cellules de lymphome de souris) ou test d'aberrations chromosomiques (lymphocytes humains). Les résultats du test de formation de micronoyaux *in vivo* chez la souris ont également été négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Saxagliptine et chlorhydrate de metformine

L'administration concomitante de saxagliptine et de metformine à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse n'a produit aucun effet embryolétal ou tératogène chez l'une ou l'autre espèce lorsque les doses administrées allaient jusqu'à 25/600 mg/kg/jour chez les rats (exposition selon l'ASC 100 et 10 fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose maximale recommandée chez l'humain de 5 mg de saxagliptine et 2000 mg de metformine, respectivement) et 40/50 mg/kg/jour chez le lapin (exposition selon l'ASC 249 et 1,1 fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose maximale recommandée chez l'humain de la saxagliptine et la metformine, respectivement).

Chez le rat, une incidence accrue d'ossification retardée de la cage thoracique (un effet toxique mineur sur le développement) a été observé chez les fœtus de femelles ayant reçu des doses de 25/600 mg/kg/jour de saxagliptine/metformine. Ce résultat est survenu en présence de toxicité maternelle incluant des pertes pondérales de 5 à 6 % pendant les jours 13 à 18 de la période de gestation, et des réductions connexes de l'ingestion d'aliments par la mère.

Chez le lapin, l'administration concomitante de saxagliptine/metformine à raison de 40/50 mg/kg/jour a été mal tolérée chez un sous-groupe de mères (12 sur 30), entraînant le décès, un état moribond ou l'avortement. Le taux accru de mortalité chez les lapines gravides était lié à la metformine et spécifique de l'espèce (n'a pas été observé chez le rat). Parmi les mères survivantes et ayant une portée évaluable, la toxicité était limitée à des réductions marginales du poids corporel pendant les jours 21 à 29 de la période de gestation. Un effet toxique connexe sur le développement a été observé dans ces portées, incluant des baisses du poids corporel fœtal de 7 %, et une faible incidence d'ossification retardée de l'os hyoïde du fœtus.

Saxagliptine

Dans le cadre d'une étude de fertilité menée sur des rats, on a administré par gavage des doses de 100, 200 et 400 mg/kg/jour à des rats mâles durant 2 semaines avant l'accouplement, durant l'accouplement et jusqu'à la date prévue de leur sacrifice (environ 4 semaines en tout) et des doses de 125, 300 et 750 mg/kg/jour à des rates durant 2 semaines avant l'accouplement et jusqu'au 7^e jour de la gestation. Aucun effet nocif sur la fertilité n'a été observé après l'administration des doses de 200 mg/kg/jour (mâles) et de 125 mg/kg/jour (femelles) entraînant des expositions respectives (ASC) égales à environ 630 (mâles) et 805 (femelles) fois l'exposition secondaire à la prise de la dose recommandée chez l'humain. Après l'emploi des doses plus fortes, toxiques pour les mères (300 et 750 mg/kg/jour; égales à environ 2150 et 6375 fois la dose recommandée chez l'humain), on a observé un plus grand nombre de résorptions fœtales. La dose de 750 mg/kg (égale à environ 6375 fois la dose recommandée chez l'humain) a eu d'autres effets sur le cycle œstral, la fécondité, l'ovulation et l'implantation des ovules fécondés.

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

Administrée à des rates à compter du 6^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de la lactation, la saxagliptine a occasionné une baisse du poids corporel des ratons mâles et femelles issus seulement des mères qui avaient reçu cet agent en dose toxique (\geq 250 mg/kg/jour, soit \geq 1690 fois l'exposition consécutive à l'administration de la dose recommandée chez l'humain). Aucun effet toxique affectant le fonctionnement ou le comportement n'a été observé chez les petits des rates, peu importe la dose de saxagliptine étudiée.

Chlorhydrate de metformine

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été altérée par la metformine administrée à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour, ce qui représente environ trois fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain pour la metformine selon les comparaisons des surfaces corporelles.

La metformine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses pouvant atteindre 600 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à une exposition d'environ deux (rat) et six (lapin) fois la dose quotidienne maximale recommandée de 2000 mg chez l'humain selon les comparaisons des surfaces corporelles. La détermination des concentrations fœtales a mis en évidence une barrière placentaire partielle à la metformine.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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

KOMBOGLYZE® **comprimés de saxagliptine et de chlorhydrate de metformine**

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

Mises en garde et précautions importantes

KOMBOGLYZE contient de la metformine et peut entraîner un effet secondaire rare, mais grave, appelé acidose lactique. Une acidose lactique peut entraîner le décès et doit être traitée en milieu hospitalier. L'alcool peut accentuer le risque de présenter une acidose lactique. Il faut éviter de boire de l'alcool en grande quantité pendant un traitement par KOMBOGLYZE.

Pourquoi utilise-t-on KOMBOGLYZE?

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

KOMBOGLYZE peut être utilisé chez les patients :

- chez qui le diabète n'est pas maîtrisé par ce qui suit :
 - la metformine seule
 - la metformine et une sulfonurée seules
 - la metformine et l'insuline seules
- qui sont déjà traités par ce qui suit :
 - la saxagliptine et la metformine
 - la saxagliptine, la metformine et une sulfonurée
 - la saxagliptine, la metformine et l'insuline

Comment KOMBOGLYZE agit-il?

KOMBOGLYZE contient deux médicaments.

Saxagliptine : contribue à améliorer le taux de sucre dans le sang après un repas. La saxagliptine aide aussi à abaisser le taux de sucre dans le sang entre les repas ainsi que la quantité de sucre produite par l'organisme.

Metformine : aide à réduire la quantité de sucre produite par le foie, diminue la quantité de sucre absorbée par l'intestin et améliore la sensibilité à l'insuline.

Quels sont les ingrédients de KOMBOGLYZE?

Ingrédients médicinaux : saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine) et chlorhydrate de metformine

Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, polyéthylène glycol 3350, alcool polyvinylique, povidone, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge (comprimés à 2,5 mg/500 mg) ou une association d'oxydes de fer rouge et jaune (comprimés à 2,5 mg/850 mg) ou oxyde de fer jaune (comprimés à 2,5 mg/1000 mg)

KOMBOGLYZE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés :

- 2,5 mg de saxagliptine/500 mg de chlorhydrate de metformine
- 2,5 mg de saxagliptine/850 mg de chlorhydrate de metformine
- 2,5 mg de saxagliptine/1000 mg de chlorhydrate de metformine

N'utilisez pas KOMBOGLYZE dans les cas suivants :

- Si vous êtes atteint d'un diabète de type 1 (insulinodépendant) non maîtrisé .
- Si vous présentez une accumulation d'acide dans votre organisme. C'est ce qu'on appelle une acidose métabolique.
- Si vous avez ou avez eu une maladie appelée acidose métabolique (y compris une acidocétose diabétique ou une acidose lactique – trop grande quantité d'acide dans le sang).
- Si vous avez ou avez eu des problèmes de foie ou de rein.
- Si vous présentez une insuffisance cardiaque ou une interruption brutale de la circulation sanguine. C'est ce qu'on appelle un collapsus cardiovasculaire.
- Si votre cœur ou vos poumons ne fonctionnent pas correctement. C'est ce qu'on appelle une insuffisance cardiorespiratoire, une maladie pouvant provoquer une hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang).
- Si vous buvez de l'alcool très souvent ou en grande quantité en peu de temps. C'est ce qu'on appelle une consommation excessive et rapide d'alcool.
- Si vous êtes stressé, présentez une infection grave ou présentez un traumatisme.
- Si vous devez subir une opération ou êtes en période de convalescence après votre opération.
- Si vous souffrez d'une déshydratation grave (votre organisme a perdu beaucoup d'eau) ou êtes en état de choc.
- Si vous allaitez.
- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- Si vous devez subir un examen ou d'autres tests comme une radiographie ou un examen d'imagerie comportant l'injection de colorants ou d'agents de contraste. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand arrêter de prendre KOMBOGLYZE et quand reprendre le traitement.
- Si vous êtes allergique à la saxagliptine, à d'autres médicaments du même type que la saxagliptine, à la metformine ou à tout autre ingrédient de KOMBOGLYZE.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser KOMBOGLYZE, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- **Si vous avez ce qui suit :**
 - Si vous présentez un faible taux de vitamine B₁₂.
 - Si vous avez ou avez eu des problèmes de pancréas, comme une inflammation du pancréas (pancréatite).

- Si vous êtes faible ou présentez une malnutrition.
- Si vous avez des problèmes liés aux glandes surrénales ou à l'hypophyse (insuffisance surrénale ou hypophysaire).
- Si vous prenez l'un des médicaments énumérés dans la section des interactions médicamenteuses (voir **Les produits suivants pourraient interagir avec KOMBOGLYZE**)
- **Si vous présentez des facteurs de risque d'acidose lactique, comme ce qui suit :**
 - Si vous avez une acidose métabolique (telle qu'une acidocétose diabétique).
 - Si vous avez des problèmes de rein.
 - Si vous avez des problèmes de foie.
 - Si vous êtes atteint d'une insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement avec des médicaments.
 - Si vous avez une crise cardiaque, une infection grave ou un accident vasculaire cérébral.
 - Si vous consommez de grandes quantités d'alcool (très souvent ou des quantités excessives sur de courtes périodes).
 - Si vous êtes déshydraté. Une déshydratation peut aussi survenir si vous transpirez beaucoup lors d'une activité ou d'un exercice physique et ne buvez pas assez de liquides. Informez votre professionnel de la santé si cela se produit.
 - Si vous devez subir un examen radiologique comportant l'injection de colorants ou d'agents de contraste.
 - Si vous devez subir une opération.
 - Si vous êtes âgé de 80 ans ou plus et votre fonction rénale n'a pas été évaluée.

Autres mises en garde

Taux de vitamine B₁₂

L'emploi de KOMBOGLYZE peut provoquer une baisse de votre taux de vitamine B₁₂. Cela pourrait entraîner une neuropathie périphérique (lésions aux nerfs) ou une anémie (faible taux de globules rouges).

Chirurgie

Informez votre professionnel de la santé si vous devez subir une chirurgie ou avez subi une chirurgie majeure. Votre professionnel de la santé pourrait interrompre votre traitement par KOMBOGLYZE avant et après certains types de chirurgie.

Examens et tests

Vous visiterez régulièrement votre professionnel de la santé avant et durant le traitement par KOMBOGLYZE afin de surveiller votre santé. Il pourrait vérifier ce qui suit :

- L'état de votre cœur.
- Votre taux de sucre dans le sang (glycémie).
- Le bon fonctionnement de vos reins.
- La quantité de globules rouges dans votre sang.
- Le taux de cétones dans votre sang ou votre urine. Les cétones sont un type de substance chimique qui est produit par votre foie lorsque ce dernier décompose les matières grasses pour les transformer en énergie.
- Le taux de vitamine B₁₂ dans votre sang.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire ni faire fonctionner de machines, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets du médicament sur vous. Abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines si vous présentez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang).

Réactions cutanées graves

KOMBOGLYZE peut causer des réactions cutanées graves comme le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse. Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesure à prendre** ci-dessous pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Problèmes cardiaques

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

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec KOMBOGLYZE :

- Autres médicaments contre le diabète tels que le glyburide
- Furosémide
- Nifédipine
- Agents cationiques (p. ex. amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime et vancomycine)
- Rifampine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes comme la tuberculose
- Phenprocoumon et d'autres médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins et éclaircir le sang
- Autres médicaments qui ont tendance à provoquer une hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) et peuvent entraîner une perte de l'équilibre glycémique; en voici quelques exemples :
 - Un groupe de médicaments connus sous le nom de bloqueurs des canaux calciques, utilisés pour traiter les problèmes cardiaques tels que : nifédipine, amlodipine, félodipine, vérapamil, diltiazem
 - Bronchodilatateurs (connus sous le nom de bêta₂-agonistes) qui facilitent la respiration, utilisés pour traiter l'asthme tels que : salbutamol ou formotérol
 - Diurétiques thiazidiques et autres diurétiques, utilisés pour réduire l'excès de liquide dans votre corps
 - Phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie
 - Acide nicotinique, utilisé pour prévenir et traiter une carence en niacine
 - Isoniazide, utilisé pour traiter la tuberculose
 - Corticostéroïdes (anti-inflammatoires)

- Phénothiazines, utilisées pour traiter les troubles mentaux et émotionnels
- Agents thyroïdiens comme la lévothyroxine
- Hormones féminines comme les œstrogènes (avec et sans progestogène)
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Sympathomimétiques, utilisés pour stimuler le système nerveux sympathique
- Médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle, comme le diltiazem
- Antiasthmatiques
- Inhibiteurs de l'ECA (pouvant abaisser la glycémie).

Comment utiliser KOMBOGLYZE?

- Prenez KOMBOGLYZE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Prenez avec les repas pour réduire la possibilité d'avoir des maux d'estomac.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera de la meilleure dose qui vous convient.

Surdose

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

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez plutôt la dose suivante à l'heure prévue. Revenez ensuite à l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KOMBOGLYZE?

Lorsque vous prenez ou recevez KOMBOGLYZE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Ballonnement abdominal
- Changement dans le goût ou goût métallique
- Diarrhée
- Fatigue
- Flatulences
- Maux de tête
- Perte d'appétit
- Faible taux de vitamine B₁₂ (carence en vitamine B₁₂)
- Nausées
- Éruption cutanée
- Infection des voies respiratoires supérieures
- Maux d'estomac
- Infection des voies urinaires
- Vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang – lorsqu'utilisé avec une sulfonylurée ou de l'insuline) : Tremblements, transpiration, battements cardiaques rapides, changements affectant la vision, faim, maux de tête et changement d'humeur.		✓	
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale intense et persistante pouvant s'accompagner de vomissements.		✓	✓
Graves douleurs articulaires invalidantes.		✓	
RARE			
Encéphalopathie (maladie du cerveau qui altère gravement la pensée) : Les symptômes neurologiques possibles comprennent la faiblesse musculaire dans une région du corps, de la difficulté à prendre des décisions ou à se concentrer, des contractions involontaires, des tremblements, de la difficulté à parler ou à avaler, des convulsions.			✓
Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) : Les symptômes peuvent comprendre la fatigue, un teint pâle, des battements cardiaques rapides, un essoufflement, une urine foncée, des frissons et des maux de dos.			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>Acidose lactique (accumulation d'acide lactique dans le sang) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse, fatigue ou malaise marqués • douleurs musculaires inhabituelles • difficulté à respirer • malaises inhabituels ou imprévus à l'estomac • sensation de froid • étourdissements ou sensation de tête légère • fatigue et somnolence inhabituelles • ralentissement soudain des battements cardiaques ou apparition soudaine de battements cardiaques irréguliers 			✓
<p>Neuropathie périphérique (résultant de lésions aux nerfs périphériques) : Les signes et les symptômes possibles comprennent l'apparition progressive d'engourdissements, de picotements ou de fourmillements dans les pieds ou les mains, qui peuvent s'étendre aux jambes et aux bras; douleur vive de type «coup de poignard» et sensations de brûlure ou d'engelure; sensibilité extrême au toucher; manque de coordination et chutes, faiblesse musculaire ou paralysie si les nerfs moteurs sont affectés.</p>			✓
TRÈS RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réactions allergiques (d'hypersensibilité) (œdème de Quincke/anaphylaxie) : Enflure du visage, des lèvres ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, peau qui pèle ou se desquame.		✓	✓
Problèmes au foie : Jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		✓	
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles endommagés) : Spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge à brune (couleur du thé)			✓
Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse : Formation d'ampoules sur la peau, rougeur, desquamation de la peau (peau qui pèle)		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Insuffisance cardiaque (faiblesse du cœur) : Fatigue, enflure des chevilles, essoufflement accru, en particulier en position allongée et prise de poids rapide.			✓
Hypothyroïdie (hypoactivité de la thyroïde – chez les patients atteints d'hypothyroïdie) : Prise de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage bouffi, menstruations plus abondantes que la normale ou irrégulières,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
augmentation du volume de la glande thyroïde.			

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Conservation

Conservez les comprimés à température ambiante (15 à 25 °C).

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

Pour en savoir plus sur KOMBOGLYZE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. 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 du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr) ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

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

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

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Dernière révision : 23 novembre 2023

