

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTeva-Sitagliptin malate

Comprimés de sitagliptine

Comprimés de 25 mg, 50 mg et 100 mg
de sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine), pour voie orale

Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 24 novembre 2021
Date de révision :
Le 16 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279857

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Grossesse.....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants et adolescents.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	23
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	24
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3 Interactions médicament-comportement.....	26
9.4 Interactions médicament-médicament	26
9.5 Interactions médicament-aliments	27
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	28

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	28
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1	Mode d'action	28
10.2	Pharmacodynamie	29
10.3	Pharmacocinétique	31
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14	ESSAIS CLINIQUES.....	35
14.1	Essais cliniques, par indication	35
	Monothérapie	35
	Sitagliptine en association avec la metformine	37
	Sitagliptine comme traitement d'appoint	39
14.3	Étude de biodisponibilité comparative	51
15	MICROBIOLOGIE.....	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	51
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	53
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		54

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- **Monothérapie** : Teva-Sitagliptin malate est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.
- **En association** : Teva-Sitagliptin malate est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en association avec :
 - la metformine,
 - la metformine et une sulfonylurée,
 - le pioglitazone (seul ou avec la metformine),
 - l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire (seule ou avec la metformine).

lorsque le traitement actuel, un régime alimentaire et l'exercice ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (*voir* [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.1 Enfants

- **Enfants (< 18 ans)** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine chez les personnes âgées n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à la sitagliptine, aux ingrédients, médicaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Utilisation concomitante d'insuline ou d'un sécrétagogue de l'insuline (p. ex. une sulfonylurée)**
Lorsque Teva-Sitagliptin malate est administré en association avec la metformine et

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

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

Insuffisance rénale : La sitagliptine est excrétée par les reins. Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par Teva-Sitagliptin malate, puis périodiquement par la suite, car la posologie doit être ajustée selon la fonction rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

Insuffisance rénale grave : Dans le cas des patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou au stade terminal, y compris les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, la dose de Teva-Sitagliptin malate est de **25 mg** une fois par jour. Teva-Sitagliptin malate peut être administré indépendamment de l'heure de la dialyse.

Insuffisance rénale modérée : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée dont le DFGe est ≥ 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 45 mL/min/1,73 m², la dose de Teva-Sitagliptin malate est de **50 mg** une fois par jour.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Teva-Sitagliptin malate chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée dont le DFGe est ≥ 45 mL/min/1,73 m² et inférieur à 60 mL/min/1,73 m².

Insuffisance rénale légère : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Teva-Sitagliptin malate chez les patients présentant une insuffisance rénale légère dont le DFGe est ≥ 60 mL/min/1,73 m² et < 90 mL/min/1,73 m².

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

Insuffisance hépatique : Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de Teva-Sitagliptin malate chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation de la sitagliptine n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, elle n'est pas recommandée chez cette population.

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

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

4.4 Administration

Prendre Teva-Sitagliptin malate avec ou sans nourriture.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre sa dose de Teva-Sitagliptin malate, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de Teva-Sitagliptin malate le même jour.

5 SURDOSAGE

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

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

Pour connaître les mesures à prendre dans les cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : Sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine) 25 mg [§] 50 mg ^{§§} 100 mg ^{§§§}	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, phosphate de calcium dibasique (hydrogénophosphate de calcium) anhydre, polyéthylène glycol (macrogol), stéarate de magnésium et talc.

[§]33,3 mg de malate de sitagliptine

^{§§}66,46 mg de malate de sitagliptine

^{§§§}132,92 mg de malate de sitagliptine

25 mg : Comprimés pelliculés ronds de couleur rose, unis d'un côté et portant l'inscription « S 25 » gravée de l'autre. Offerts en flacons de 30 et de 100 comprimés.

50 mg : Comprimés pelliculés ronds de couleur beige, unis d'un côté et portant l'inscription « S 50 » gravée de l'autre. Offerts en flacons de 30 et de 100 comprimés.

100 mg : Comprimés pelliculés ronds de couleur orange, unis d'un côté et portant l'inscription « S 100 » gravée de l'autre. Offerts en flacons de 30 et de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Teva-Sitagliptin malate ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Dans les conditions où un risque d'hypoglycémie est présent, on doit aviser les patients de ne pas conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. On doit aviser les patients recevant Teva-Sitagliptin malate en association avec de la metformine et une sulfonyleurée, ou en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine), de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine.

Systeme endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie : Lorsque Teva-Sitagliptin malate a été administré en association avec la metformine et une sulfonyleurée ou en association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine), la fréquence d'hypoglycémie a été plus élevée qu'avec le placebo associé à la metformine et une sulfonyleurée ou le placebo associé à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine) ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé à ces indications, il faut envisager de réduire la dose de sulfonyleurée ou d'insuline ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction hépatique : L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas d'expérience clinique relative à l'utilisation de Teva-Sitagliptin malate chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Teva-Sitagliptin malate n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Pancréatite : Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été rapportés chez des patients sous sitagliptine. Au

cours d'un essai à long terme portant sur les paramètres cardiovasculaires ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), deux décès en raison d'une pancréatite aiguë ont été confirmés par le comité d'évaluation chez les patients traités par la sitagliptine, comparativement à aucun décès de cette nature chez les patients recevant le placebo. Après l'instauration d'un traitement par Teva-Sitagliptin malate, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement par Teva-Sitagliptin malate doit être interrompu immédiatement et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Parmi les facteurs de risque de pancréatite, on compte les antécédents de pancréatite, de lithiase biliaire, d'alcoolisme ou d'hypertriglycémie.

Systeme immunitaire

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Glycémie et taux d'HbA_{1c} : La réponse à Teva-Sitagliptin malate doit être suivie par évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA_{1c}.

Fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée avant d'instaurer un traitement par Teva-Sitagliptin malate et de façon périodique par la suite, car il est recommandé d'administrer une dose plus faible aux patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) diminue à moins de 45 mL/min/1,73 m² ainsi qu'aux patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance rénale au stade terminal (IRST) et requérant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Une surveillance de la fonction rénale est recommandée avant et après l'instauration de tout traitement médicamenteux concomitant susceptible d'avoir une incidence sur cette fonction.

Fonction rénale

Des effets indésirables liés à la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été observés au cours des essais cliniques et pendant la période qui a suivi la commercialisation de la sitagliptine chez des patients avec ou sans facteurs de risque connus (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut évaluer la fonction rénale avant d'instaurer un traitement par Teva-Sitagliptin malate, puis périodiquement par la suite. Étant donné que Teva-Sitagliptin malate est excrété par les reins et que l'exposition à la sitagliptine est accrue chez les patients atteints d'insuffisance rénale, il convient d'ajuster la posologie chez les patients dont le DFGe est inférieur à 45 mL/min/1,73 m² (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il convient de faire preuve de prudence afin de s'assurer que la bonne dose soit prescrite aux patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe \geq 30 mL/min/1,73 m² et < 45 mL/min/1,73 m²) ou grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²), ainsi qu'aux patients présentant une IRST requérant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Peau

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques associées à l'administration d'autres agents appartenant à cette classe thérapeutique ont été observées chez les singes lors d'études toxicologiques non cliniques. L'expérience relative aux complications cutanées que peuvent présenter les patients diabétiques est limitée. Dans le cadre des soins courants prodigués aux diabétiques, il est recommandé d'assurer une surveillance des troubles de la peau.

Pemphigoïde bulleuse : Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation avec l'utilisation d'inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), y compris la sitagliptine. Les patients dont le cas a fait l'objet d'un signalement se sont généralement rétablis après l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4 et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à action locale ou générale. Il faut recommander aux patients de signaler l'apparition de vésicules ou de lésions érosives au cours d'un traitement par Teva-Sitagliptin malate. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par Teva-Sitagliptin malate et envisager d'adresser le patient à un dermatologue afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Voir [7.1 Populations particulières, Grossesse](#)

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'utilisation de Teva-Sitagliptin malate durant la grossesse n'est pas recommandée. Les données sur l'utilisation de la sitagliptine chez les femmes enceintes sont très limitées dans les études cliniques, et aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de cette population. Par conséquent, l'innocuité de la sitagliptine chez la femme enceinte est inconnue.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des essais cliniques est très limité.

7.1.2 Allaitement

La sitagliptine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, Teva-Sitagliptin malate ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants et adolescents (< 18 ans)

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la sitagliptine chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Dans les études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes. Bien que, selon ces études et d'autres données cliniques rapportées, aucune différence n'ait été décelée entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La sitagliptine, en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et une sulfonilurée, en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) comme traitement d'appoint, ou en association avec la pioglitazone (avec ou sans metformine) comme traitement d'appoint a été généralement bien tolérée dans les études cliniques contrôlées.

Les taux d'effets indésirables graves et d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient généralement similaires entre la sitagliptine et le placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les essais avec la sitagliptine en monothérapie (contrôlés par placebo) ou en association avec la metformine comme traitement d'appoint (rapporté indépendamment du lien de causalité et plus fréquemment avec la sitagliptine qu'avec les autres traitements) était la rhinopharyngite. L'effet indésirable le plus souvent rapporté avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonilurée ou à l'insuline (avec ou sans metformine) était l'hypoglycémie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les

événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Monothérapie

Deux études contrôlées par placebo, l'une de 18 semaines et l'autre, de 24 semaines, ont été menées auprès de patients ayant reçu la sitagliptine en monothérapie à raison de 100 mg par jour ou un placebo. Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans les deux études regroupées.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) recevant de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour en monothérapie ou un placebo dans des essais cliniques groupés d'une durée de 18 et de 24 semaines, menés à double insu et contrôlés par placebo

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 443	Placebo n = 363
Troubles oculaires		
Conjonctivite	3 (0,7)	4 (1,1)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	5 (1,1)	6 (1,7)
Constipation	13 (2,9)	5 (1,4)
Diarrhée	19 (4,3)	10 (2,8)
Gastrite	2 (0,5)	4 (1,1)
Nausées	7 (1,6)	3 (0,8)
Vomissements	3 (0,7)	4 (1,1)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	5 (1,1)	9 (2,5)
Œdème périphérique	7 (1,6)	4 (1,1)
Douleur	0 (0,0)	4 (1,1)
Infections et infestations		
Bronchite	5 (1,1)	6 (1,7)
Gastro-entérite	6 (1,4)	4 (1,1)
Grippe	19 (4,3)	16 (4,4)
Rhinopharyngite	23 (5,2)	12 (3,3)
Pharyngite	5 (1,1)	1 (0,3)
Sinusite	6 (1,4)	9 (2,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (6,5)	24 (6,6)
Infection urinaire	8 (1,8)	9 (2,5)
Infection virale	2 (0,5)	4 (1,1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (1,1)	1 (0,3)
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles		
Lésion d'un membre	3 (0,7)	4 (1,1)
Examens		
Augmentation de la glycémie	7 (1,6)	13 (3,6)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperglycémie	5 (1,1)	7 (1,9)
Hypoglycémie	5 (1,1)	2 (0,6)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 443	Placebo n = 363
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	4 (0,9)	9 (2,5)
Dorsalgie	14 (3,2)	12 (3,3)
Spasmes musculaires	6 (1,4)	4 (1,1)
Myalgie	6 (1,4)	4 (1,1)
Douleur au cou	1 (0,2)	4 (1,1)
Arthrose	5 (1,1)	1 (0,3)
Douleur aux extrémités	7 (1,6)	6 (1,7)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,6)	8 (2,2)
Céphalées	18 (4,1)	14 (3,9)
Paresthésie	4 (0,9)	4 (1,1)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	3 (0,7)	4 (1,1)
Insomnie	4 (0,9)	6 (1,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	8 (1,8)	10 (2,8)
Troubles vasculaires		
Hypertension	8 (1,8)	7 (1,9)

Le tableau 3 présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude de 24 semaines comparant la sitagliptine et la metformine.

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par comparateur actif mené avec la sitagliptine en monothérapie

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 528	Metformine n = 522
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	4 (0,8)	6 (1,1)
Douleur dans le haut de l'abdomen	5 (0,9)	12 (2,3)
Constipation	9 (1,7)	5 (1,0)
Diarrhée	19 (3,6)	57 (10,9)
Dyspepsie	1 (0,2)	7 (1,3)
Gastrite	6 (1,1)	11 (2,1)
Nausées	6 (1,1)	16 (3,1)
Vomissements	2 (0,4)	7 (1,3)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	6 (1,1)	6 (1,1)
Infections et infestations		
Bronchite	4 (0,8)	7 (1,3)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 528	Metformine n = 522
Grippe	12 (2,3)	11 (2,1)
Rhinopharyngite	10 (1,9)	17 (3,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (0,9)	11 (2,1)
Infection urinaire	3 (0,6)	13 (2,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie	9 (1,7)	18 (3,4)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	9 (1,7)	9 (1,7)
Douleur aux extrémités	7 (1,3)	2 (0,4)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	9 (1,7)	5 (1,0)
Céphalées	17 (3,2)	17 (3,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	1 (0,2)	8 (1,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	12 (2,3)	4 (0,8)

Dans deux études portant sur la monothérapie, la diarrhée constituait le seul effet indésirable lié au médicament rapporté par l'investigateur qui est survenu à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités par la sitagliptine à 100 mg (1,1 %) et supérieure à celle observée chez les sujets du groupe placebo (0,3 %).

Traitement d'association – Sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine

Le tableau 4 présente les taux d'effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans un essai clinique de 24 semaines, contrôlé par placebo, mené auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) en association avec la metformine comme traitement d'appoint.

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo mené avec la sitagliptine en association avec la metformine comme traitement d'appoint

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Troubles otiques et labyrinthiques		
Vertiges	5 (1,1)	4 (1,7)
Troubles oculaires		
Vision brouillée	1 (0,2)	3 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	2 (0,4)	6 (2,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	6 (1,3)	2 (0,8)
Constipation	5 (1,1)	1 (0,4)

Organisme entier/système organique	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Effet indésirable		
Diarrhée	11 (2,4)	6 (2,5)
Nausées	6 (1,3)	2 (0,8)
Vomissements	5 (1,1)	2 (0,8)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	2 (0,4)	4 (1,7)
Œdème périphérique	4 (0,9)	3 (1,3)
Infections et infestations		
Bronchite	12 (2,6)	6 (2,5)
Bronchite aiguë	2 (0,4)	3 (1,3)
Gastro-entérite	4 (0,9)	5 (2,1)
Grippe	19 (4,1)	12 (5,1)
Rhinopharyngite	19 (4,1)	7 (3,0)
Pharyngite	6 (1,3)	1 (0,4)
Pneumonie	5 (1,1)	0 (0,0)
Sinusite	7 (1,5)	2 (0,8)
Infection dentaire	5 (1,1)	2 (0,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	34 (7,3)	22 (9,3)
Infection urinaire	9 (1,9)	2 (0,8)
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles		
Contusion	5 (1,1)	1 (0,4)
Examens		
Augmentation de la glycémie	3 (0,6)	6 (2,5)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperglycémie	2 (0,4)	7 (3,0)
Hypoglycémie	6 (1,3)	5 (2,1)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	14 (3,0)	1 (0,4)
Dorsalgie	15 (3,2)	6 (2,5)
Spasmes musculaires	1 (0,2)	3 (1,3)
Myalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Douleur aux extrémités	5 (1,1)	4 (1,7)
Douleur à l'épaule	3 (0,6)	3 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,5)	2 (0,8)
Céphalées	12 (2,6)	7 (3,0)
Sciatalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Céphalées causées par une sinusite	0 (0,0)	3 (1,3)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	5 (1,1)	3 (1,3)
Troubles rénaux et urinaires		
Lithiase rénale	3 (0,6)	3 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	14 (3,0)	4 (1,7)
Troubles vasculaires		

Organisme entier/système organique	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine	Placebo + metformine
Effet indésirable	n = 464	n = 237
Hypertension	7 (1,5)	6 (2,5)

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

Les effets indésirables, indépendamment du lien de causalité, rapportés chez $\geq 1\%$ des patients dans des études groupées d'une durée pouvant atteindre un an et visant à comparer l'association de la sitagliptine et de la metformine à celle d'une sulfonylurée (glipizide) et de la metformine sont présentés au tableau 5.

Tableau 5 – Effets indésirables rapportés chez $\geq 1\%$ des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans des essais cliniques d'une durée pouvant atteindre un an, menés à double insu avec la sitagliptine en association avec la metformine comme traitement d'appoint, comparativement à une sulfonylurée (glipizide) et la metformine

Organisme entier/système organique	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine	Glipizide + metformine
Effet indésirable	n = 979	n = 748
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	10 (1,0)	6 (0,8)
Douleur dans le haut de l'abdomen	13 (1,3)	7 (0,9)
Constipation	17 (1,7)	13 (1,7)
Diarrhée	42 (4,3)	36 (4,8)
Dyspepsie	14 (1,4)	12 (1,6)
Nausées	19 (1,9)	16 (2,1)
Douleur dentaire	2 (0,2)	13 (1,7)
Vomissements	11 (1,1)	9 (1,2)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	20 (2,0)	8 (1,1)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	10 (1,0)	6 (0,8)
Œdème périphérique	16 (1,6)	14 (1,9)
Infections et infestations		
Bronchite	27 (2,8)	22 (2,9)
Cellulite	7 (0,7)	10 (1,3)
Gastro-entérite	19 (1,9)	13 (1,7)
Gastro-entérite virale	8 (0,8)	9 (1,2)
Zona	4 (0,4)	8 (1,1)
Grippe	35 (3,6)	32 (4,3)
Rhinopharyngite	75 (7,7)	49 (6,6)
Sinusite	20 (2,0)	12 (1,6)
Infection des voies respiratoires	78 (8,0)	70 (9,4)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
supérieures		
Infection urinaire	41 (4,2)	21 (2,8)
Examens		
Diminution de la glycémie	5 (0,5)	16 (2,1)
Augmentation de la glycémie	13 (1,3)	5 (0,7)
Gain de poids	1 (0,1)	8 (1,1)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperglycémie	10 (1,0)	6 (0,8)
Hypoglycémie	32 (3,3)	217 (29,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	34 (3,5)	29 (3,9)
Dorsalgie	39 (4,0)	32 (4,3)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	8 (1,1)
Douleur au cou	4 (0,4)	8 (1,1)
Arthrose	18 (1,8)	5 (0,7)
Douleur aux extrémités	23 (2,3)	9 (1,2)
Douleur à l'épaule	7 (0,7)	14 (1,9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	26 (2,7)	14 (1,9)
Céphalées	34 (3,5)	31 (4,1)
Hypoesthésie	3 (0,3)	11 (1,5)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	13 (1,3)	7 (0,9)
Dépression	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnie	12 (1,2)	11 (1,5)
Troubles reproducteurs et mammaires		
Dysfonction érectile	6 (0,6)	8 (1,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	19 (1,9)	23 (3,1)
Douleur pharyngolaryngée	10 (1,0)	9 (1,2)
Congestion des sinus	5 (0,5)	8 (1,1)
Eczéma	4 (0,4)	12 (1,6)
Troubles vasculaires		
Hypertension	33 (3,4)	29 (3,9)

Traitement d'association – Sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée

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

Tableau 6 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes

(indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo mené avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonyleurée (glimépiride)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
Troubles otiques et labyrinthiques		
Vertiges	2 (1,7)	0 (0,0)
Troubles oculaires		
Rétinopathie diabétique	0 (0,0)	2 (1,8)
Vision brouillée	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 (1,7)	2 (1,8)
Constipation	4 (3,4)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,9)	4 (3,5)
Dyspepsie	3 (2,6)	2 (1,8)
Gastrite	0 (0,0)	4 (3,5)
Douleur dentaire	2 (1,7)	2 (1,8)
Vomissements	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	2 (1,7)	1 (0,9)
Pyrexie	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,8)
Infections et infestations		
Bronchite	2 (1,7)	2 (1,8)
Gastro-entérite	3 (2,6)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,7)	2 (1,8)
Grippe	3 (2,6)	2 (1,8)
Rhinopharyngite	7 (6,0)	9 (8,0)
Pharyngite	1 (0,9)	3 (2,7)
Pneumonie	3 (2,6)	0 (0,0)
Rhinite	2 (1,7)	0 (0,0)
Sinusite	1 (0,9)	2 (1,8)
Abcès dentaire	2 (1,7)	1 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (6,9)	9 (8,0)
Infection urinaire	2 (1,7)	1 (0,9)
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles		
Chute	0 (0,0)	3 (2,7)
Polytraumatisme	1 (0,9)	2 (1,8)
Examens		
Diminution de la glycémie	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie	19 (16,4)	1 (0,9)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus		

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
conjonctifs		
Arthralgie	5 (4,3)	1 (0,9)
Dorsalgie	1 (0,9)	2 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (1,7)	1 (0,9)
Arthrose	2 (1,7)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	4 (3,4)	1 (0,9)
Douleur à l'épaule	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (2,6)	1 (0,9)
Céphalées	8 (6,9)	3 (2,7)
Hypoesthésie	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Asthme	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	2 (1,7)	1 (0,9)
Éruptions cutanées	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,7)	0 (0,0)

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

Traitement d'association – Traitement d'appoint par l'insuline (avec ou sans metformine)

Les taux des effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude contrôlée par placebo de 24 semaines menée auprès de patients recevant la sitagliptine à 100 mg en association avec l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine; sitagliptine, N = 322; placebo, N = 319) sont présentés au tableau 7. La fréquence globale des effets indésirables observée avec la sitagliptine était supérieure à celle observée avec le placebo, ce qui est en partie attribuable au taux élevé d'hypoglycémie (voir le tableau 7).

Tableau 7 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo mené avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + insuline (± metformine)	Placebo + insuline (± metformine)

	n = 322	n = 319
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	6 (1,9)	1 (0,3)
Diarrhée	6 (1,9)	5 (1,6)
Nausées	4 (1,2)	5 (1,6)
Vomissements	5 (1,6)	2 (0,6)
Infections et infestations		
Bronchite	6 (1,9)	5 (1,6)
Gastro-entérite	3 (0,9)	5 (1,6)
Grippe	13 (4,0)	12 (3,8)
Rhinopharyngite	10 (3,1)	8 (2,5)
Sinusite	4 (1,2)	4 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (3,1)	11 (3,4)
Infection urinaire	9 (2,8)	6 (1,9)
Examens		
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4 (1,2)	1 (0,3)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	5 (1,6)	0 (0,0)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hyperglycémie	5 (1,6)	2 (0,6)
Hypoglycémie	50 (15,5)	25 (7,8)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	4 (1,2)	6 (1,9)
Dorsalgie	6 (1,9)	2 (0,6)
Spasmes musculaires	3 (0,9)	5 (1,6)
Douleur aux extrémités	6 (1,9)	3 (0,9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	5 (1,6)	3 (0,9)
Céphalées	9 (2,8)	3 (0,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	5 (1,6)	3 (0,9)

Dans une étude portant sur le traitement d'association par l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine), l'hypoglycémie (sitagliptine : 9,6 %; placebo : 5,3 %), la grippe (sitagliptine : 1,2 %; placebo : 0,3 %) et les céphalées (sitagliptine : 1,2 %; placebo : 0,0 %) constituaient les seuls effets indésirables liés au médicament rapportés par l'investigateur qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités par la sitagliptine et supérieure à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

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

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

Tableau 8 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlé par placebo mené avec la sitagliptine en association avec

la pioglitazone comme traitement d'appoint

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Number of patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + Pioglitazone n = 175	Placebo + Pioglitazone n = 178
Troubles otiques et labyrinthiques		
Vertiges	0 (0,0)	3 (1,7)
Troubles oculaires		
Cataracte	0 (0,0)	3 (1,7)
Vision brouillée	2 (1,1)	1 (0,6)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur dans le bas de l'abdomen	2 (1,1)	0 (0,0)
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 (1,1)	0 (0,0)
Constipation	2 (1,1)	2 (1,1)
Diarrhée	3 (1,7)	2 (1,1)
Dyspepsie	2 (1,1)	1 (0,6)
Flatulence	2 (1,1)	0 (0,0)
Nausées	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Douleur thoracique	2 (1,1)	0 (0,0)
Fatigue	1 (0,6)	3 (1,7)
Sensation étrange	2 (1,1)	0 (0,0)
Œdème	2 (1,1)	1 (0,6)
Œdème périphérique	7 (4,0)	5 (2,8)
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,1)
Infections et infestations		
Bronchite	3 (1,7)	1 (0,6)
Cellulite	2 (1,1)	1 (0,6)
Grippe	6 (3,4)	5 (2,8)
Rhinopharyngite	7 (4,0)	7 (3,9)
Pharyngite	2 (1,1)	2 (1,1)
Pneumonie	0 (0,0)	3 (1,7)
Pyodermite	2 (1,1)	0 (0,0)
Sinusite	2 (1,1)	2 (1,1)
Pied d'athlète	2 (1,1)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures	11 (6,3)	6 (3,4)
Infection urinaire	1 (0,6)	2 (1,1)
Infection virale	2 (1,1)	1 (0,6)
Lésions, empoisonnement et complications interventionnelles		
Entorse	2 (1,1)	2 (1,1)
Examens		
Augmentation de la glycémie	1 (0,6)	2 (1,1)
Gain de poids	5 (2,9)	5 (2,8)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypoglycémie	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles de l'appareil locomoteur et		

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Number of patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + Pioglitazone n = 175	Placebo + Pioglitazone n = 178
des tissus conjonctifs		
Arthralgie	5 (2,9)	4 (2,2)
Dorsalgie	3 (1,7)	5 (2,8)
Raideur musculosquelettique	2 (1,1)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	2 (1,1)
Cervicalgie	0 (0,0)	2 (1,1)
Arthrose	3 (1,7)	3 (1,7)
Douleur aux extrémités	4 (2,3)	3 (1,7)
Tendinite	0 (0,0)	2 (1,1)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,7)	2 (1,1)
Céphalées	9 (5,1)	7 (3,9)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	1 (0,6)	2 (1,1)
Dépression	4 (2,3)	2 (1,1)
Diminution de la libido	2 (1,1)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	3 (1,7)	3 (1,7)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Dermatite allergique	0 (0,0)	2 (1,1)

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la pioglitazone, l'hypoglycémie (sitagliptine : 1,1 %; placebo : 0,0 %), la flatulence (sitagliptine : 1,1 %; placebo : 0,0 %), le gain de poids (sitagliptine : 2,3 %; placebo : 1,7 %) et les céphalées (sitagliptine : 1,7 %; placebo : 1,1 %) constituaient les seuls effets indésirables liés au médicament rapportés par l'investigateur qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités par la sitagliptine et supérieure à celle observée chez les sujets recevant le placebo.

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

Tableau 9 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans un essai clinique de 26 semaines, à double insu et contrôlé par placebo mené avec la sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Troubles auditifs et labyrinthiques		
Bouchon de cérumen	2 (1,3)	1 (0,6)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Troubles oculaires		
Conjonctivite	3 (1,9)	1 (0,6)
Hyperémie oculaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur dans le haut de l'abdomen	1 (0,6)	2 (1,3)
Constipation	2 (1,3)	1 (0,6)
Carie dentaire	2 (1,3)	1 (0,6)
Diarrhée	3 (1,9)	4 (2,6)
Dyspepsie	1 (0,6)	2 (1,3)
Gastrite	0 (0,0)	2 (1,3)
Douleur dentaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Vomissements	2 (1,3)	0 (0,0)
Troubles généraux et au site d'administration		
Fatigue	0 (0,0)	2 (1,3)
Œdème périphérique	3 (1,9)	7 (4,5)
Infections et infestations		
Bronchite	3 (1,9)	1 (0,6)
Cellulite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite	2 (1,3)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,3)	0 (0,0)
Zona	2 (1,3)	0 (0,0)
Grippe	2 (1,3)	3 (1,9)
Rhinopharyngite	5 (3,2)	5 (3,2)
Abcès dentaire	0 (0,0)	2 (1,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	13 (8,3)	14 (9,0)
Infection urinaire	5 (3,2)	6 (3,8)
Lésions, empoisonnement et complications d'une intervention		
Claquage musculaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Investigations		
Élévation de la créatine-phosphokinase	1 (0,6)	3 (1,9)
Diminution du débit de filtration glomérulaire	2 (1,3)	0 (0,0)
Augmentation du nombre de lymphocytes	2 (1,3)	1 (0,6)
Diminution du nombre de neutrophiles	2 (1,3)	1 (0,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	2 (1,3)	2 (1,3)
Hypoglycémie	10 (6,4)	7 (4,5)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2 (1,3)	3 (1,9)
Dorsalgie	7 (4,5)	4 (2,6)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	100 mg de sitagliptine + metformine + pioglitazone n = 157	Placebo + metformine + pioglitazone n = 156
Spasmes musculaires	2 (1,3)	0 (0,0)
Douleur musculosquelettique	3 (1,9)	4 (2,6)
Douleur aux extrémités	5 (3,2)	2 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	1 (0,6)	2 (1,3)
Troubles psychiatriques		
Dépression	4 (2,5)	1 (0,6)
Stress	2 (1,3)	0 (0,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	2 (1,3)	2 (1,3)
Douleur oropharyngée	2 (1,3)	0 (0,0)
Rhinite allergique	2 (1,3)	0 (0,0)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques ($\geq 0,1$ % et < 1 %) (liés au médicament et à une fréquence supérieure à celle du placebo dans les études groupées sur la monothérapie et dans des études individuelles contrôlées par placebo)

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Anémie

Troubles cardiaques : Bloc de branche, palpitations

Troubles oculaires : Vue brouillée

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

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

Troubles hépatobiliaires : Stéatose hépatique

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

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diminution de l'appétit, hypoglycémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Fatigue musculaire, raideur musculaire

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

Troubles psychiatriques : Anxiété, dépression, insomnie, diminution de la libido

Troubles rénaux et urinaires : Troubles rénaux

Troubles reproducteurs et mammaires : Balanoposthite, dysménorrhée, dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Œdème angioneurotique, dermatite acnéiforme, sécheresse de la peau, érythème, exanthème, hyperhidrose, vascularite leucocytoclasique, onychopathie, prurigo, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption maculaire, rosacée, urticaire

Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique

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

Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire :

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

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

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

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Les taux d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ont été similaires chez les

patients traités par la sitagliptine à 100 mg et les sujets recevant un placebo. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une légère diminution du taux de phosphatase alcaline et de faibles augmentations du taux d'acide urique et du nombre des leucocytes (en raison de l'augmentation du nombre de neutrophiles). Dans les études avec un comparateur actif, soit la metformine, soit une sulfonylurée (glipizide), des variations similaires ont été observées quant aux taux de phosphatase alcaline et d'acide urique.

Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (erreur type)				
Étude	Groupe	Phosphatase alcaline (UI/L)	Acide urique (mg/dL)	Leucocytes (cellules/mcL)
Contrôlée par placebo (monothérapie) ¹	Sitagliptine	-5,3 (0,5)	0,26 (0,04)	320,2 (71,7)
	Placebo	-0,8 (0,5)	-0,05 (0,05)	58,6 (80,0)
Contrôlée par un comparateur actif (monothérapie) ²	Sitagliptine	-3,9 (0,5)	0,0 (0,0)	220,4 (77,7)
	Metformine	-4,7 (0,5)	0,1 (0,0)	184,7 (66,6)
Contrôlée par placebo (en association avec la metformine) ³	Sitagliptine	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Contrôlée par un comparateur actif (en association avec la metformine) ⁴	Sitagliptine	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizide	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

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

2. Étude 5; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

3. Étude 1; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

4. Étude 2; voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#), tableau 11

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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

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

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Arthralgie, myalgie, douleur aux extrémités, dorsalgie, rhabdomyolyse

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Prurit, pemphigoïde bulleuse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

La sitagliptine n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, la sitagliptine est très peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à un déplacement des médicaments liés aux protéines plasmatiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool : Les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas fait l'objet d'études particulières.

9.4 Interactions médicament-médicament

Dans les études cliniques décrites ci-dessous, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine et des contraceptifs oraux, ces données démontrant la faible tendance de la sitagliptine à interagir *in vivo* avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8 et du CYP2C9, et avec les transporteurs de cations organiques. L'administration de doses multiples de sitagliptine a entraîné une légère augmentation des concentrations de digoxine. Toutefois, il est peu probable que ces augmentations soient significatives sur le plan clinique et elles ne sont pas attribuables à un mécanisme en particulier.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de la sitagliptine

Metformine : L'administration concomitante de plusieurs doses de metformine à raison de deux fois par jour avec la sitagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Cyclosporine : Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la cyclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration concomitante d'une seule dose orale de 100 mg de sitagliptine et d'une seule dose orale de 600 mg de cyclosporine a augmenté l'ASC (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps) et la C_{max} de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces variations modestes de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme significatives sur le plan clinique. La clairance rénale de la sitagliptine ne s'est pas non

plus trouvée modifiée de manière significative. Par conséquent, on ne devrait pas s'attendre à observer des interactions significatives avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P.

Effets de la sitagliptine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments Metformine :

L'administration concomitante de plusieurs doses de sitagliptine à raison de deux fois par jour avec la metformine, un substrat du transporteur de cations organiques, n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la metformine ou celle de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur du système de transport de cations organiques.

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

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

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

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

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

Digoxine : La sitagliptine a exercé un effet minimal sur la pharmacocinétique de la digoxine. Après l'administration de digoxine (0,25 mg) et de sitagliptine (100 mg) quotidiennement pendant 10 jours, on a observé une augmentation de 11 % de l'ASC plasmatique de la digoxine et de 18 % de sa C_{max} plasmatique. Ces augmentations ne sont pas considérées comme susceptibles d'être significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie de la digoxine ou de Teva-Sitagliptin malate n'est recommandé.

9.5 Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec les aliments n'est connue.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Actif par voie orale, Teva-Sitagliptin malate est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) puissant et hautement sélectif que l'on utilise pour le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont des agents qui amplifient les incrétines et qui, à ce titre, forment une nouvelle classe de médicaments.

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

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

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

Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon entraînent une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. La sitagliptine présente une sélectivité pour l'enzyme DPP-4, mais à des concentrations s'approchant des doses thérapeutiques, elle n'inhibe pas l'activité *in vitro* des enzymes DPP-8 et DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 et de la DPP-9, mais non celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans des

modèles animaux précliniques, ainsi qu'à une altération de la fonction immunitaire *in vitro*.

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration d'une dose orale unique de sitagliptine a inhibé l'activité de la DPP-4 sur une période de 24 heures, entraînant une augmentation de deux à trois fois des concentrations sériques des formes actives de GLP-1 et de GIP. Ceci a entraîné une hausse des taux plasmatiques d'insuline et du peptide C, une diminution de la concentration du glucagon et de la glycémie à jeun, et une réduction des excursions de la glycémie après une charge de glucose par voie orale ou un repas.

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

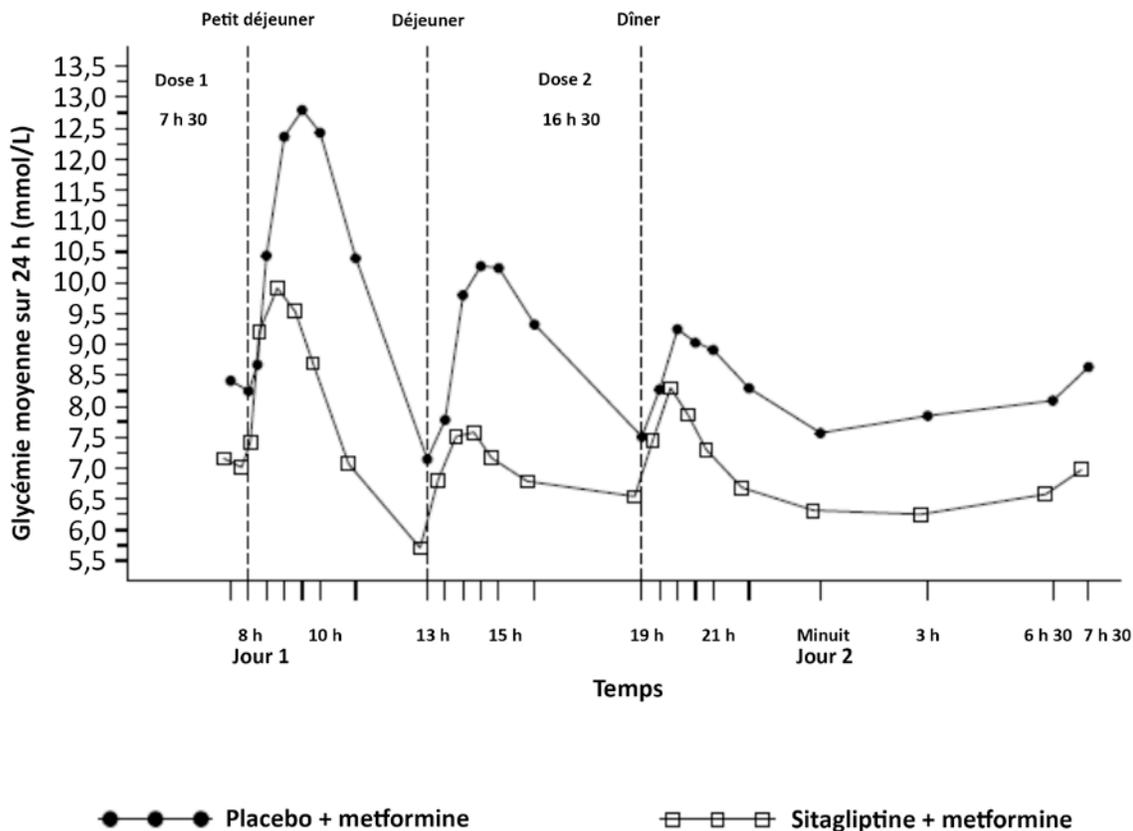


Figure 1. Profil glycémique sur 24 heures après un traitement de 4 semaines par la sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour en association avec de la metformine ou par un placebo en association avec de la metformine.

Dans des études portant sur des sujets en bonne santé, la sitagliptine n'a pas réduit la glycémie ou provoqué d'hypoglycémie, ce qui donne à penser que son effet insulinothrompe et son effet inhibiteur sur le glucagon sont glucodépendants.

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude croisée avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo, 79 sujets en bonne santé ont reçu une dose orale unique de 100 mg ou de 800 mg (8 fois la dose recommandée) de sitagliptine ou un placebo. À la dose recommandée de 100 mg, le médicament n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QTc lors de l'atteinte de la concentration plasmatique maximale ou à n'importe quel autre moment pendant l'étude. Trois heures après l'administration de la dose de 800 mg, l'allongement maximal moyen des valeurs initiales de l'intervalle QTc corrigé par rapport au placebo était de 8,0 ms (IC₉₀ % : 5,5 à 10,6). La concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la sitagliptine était environ 11 fois plus élevée à la dose de 800 mg qu'à la dose de 100 mg.

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

10.3 Pharmacocinétique

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

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

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

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

Absorption : La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Puisque la coadministration de la sitagliptine et d'un repas riche en matières grasses n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du médicament, Teva-Sitagliptin malate peut être pris avec ou sans nourriture.

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

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

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

Élimination : À la suite de l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au ^{14}C à des sujets en bonne santé, environ 100 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine suivant l'administration. La $t_{1/2}$ terminale

apparente après l'administration d'une dose orale de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures; la clairance rénale, d'environ 350 mL/min.

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

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : La pharmacocinétique de la sitagliptine (dose unique de 50 mg, de 100 mg ou de 200 mg) a été étudiée chez les enfants (de 10 à 17 ans) atteints de diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC de la sitagliptine plasmatique, ajustée en fonction de la dose, était environ 18 % plus faible que celle des adultes atteints de diabète de type 2 pour une dose de 100 mg.

La sitagliptine n'a fait l'objet d'aucune étude chez les enfants de moins de 10 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

- **Personnes âgées** : D'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II, l'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine. Les concentrations plasmatiques de sitagliptine étaient environ 19 % plus élevées chez les sujets âgés (65 à 80 ans) que chez les sujets plus jeunes.
- **Sexe** : D'après une analyse des données pharmacocinétiques groupées provenant d'études de phase I et une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II, le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.
- **Origine ethnique** : D'après l'analyse de données pharmacocinétiques groupées provenant d'études de phase I et d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II auxquelles ont pris part des sujets de race blanche, hispaniques, de race noire et asiatiques, la race n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine.
- **Insuffisance hépatique** : Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade de Child-Pugh compris entre 7 et 9), l'ASC et la C_{max} moyennes de la sitagliptine ont augmenté d'environ 21 % (IC₉₀ % : 1 % – 46 %) et 13 % (IC₉₀ % : –9 %, 42 %), respectivement, comparativement à des témoins appariés en bonne santé, après l'administration d'une dose unique de 100 mg de sitagliptine.
- **Insuffisance rénale** : Une étude ouverte portant sur l'administration d'une seule dose a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des sujets présentant une insuffisance rénale chronique à divers degrés, comparativement à des témoins normaux en bonne santé. L'effectif comprenait des sujets présentant une

insuffisance rénale légère, modérée ou grave ainsi que des sujets présentant une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse. De plus, les effets de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine chez des diabétiques de type 2 atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave (y compris l'IRST) ont été évalués lors d'analyses pharmacocinétiques de populations. L'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ 1,2 à 1,6 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère ($\text{DFGe} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou modérée ($\text{DFGe} \geq 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ et $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) que chez les témoins normaux en bonne santé. Ces différences n'étant pas jugées significatives sur le plan clinique, aucun ajustement de la posologie n'est alors nécessaire.

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

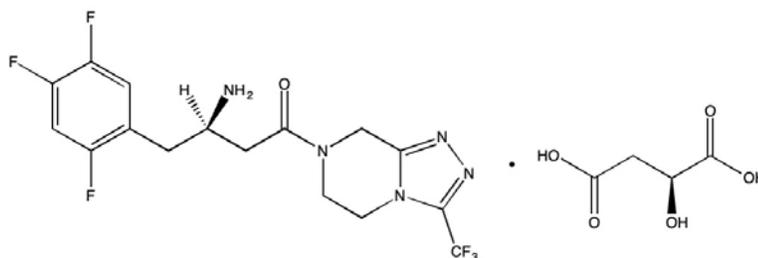
Dénomination commune : Malate de sitagliptine

Dénomination systématique : Malate de 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3- α]pyrazine
ou
Malate de 3(*R*)-amino-1-(3-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro-(1,2,4)triazolo(4,3- α)pyrazin-7-yl)-4-(2,4,5-trifluorophényl)butan-1-one

Formule moléculaire : $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot C_4H_6O_5$

Masse moléculaire : 407,32 g/mol (sitagliptine sous forme libre)
541,3 g/mol (sitagliptine sous forme de malate)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le malate de sitagliptine de forme II est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone et pratiquement insoluble dans le dichlorométhane, l'éther diéthylique, le n-hexane et le toluène.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Monothérapie

Études contrôlées par placebo

Tableau 11 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P023	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Placebo ou 100 mg ou 200 mg de sitagliptine, une fois par jour Voie orale Durée de 18 semaines	521	55,1 ans (27 à 76)	Hommes: 283 Femmes : 238
P021	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Placebo ou 100 mg ou 200 mg de sitagliptine, une fois par jour Voie orale Durée de 24 semaines	741	54,2 ans (18 à 75)	Hommes : 383 Femmes : 358

Au total, 1262 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à deux études menées à double insu et contrôlées par placebo, l'une de 18 semaines et l'autre, de 24 semaines, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine en monothérapie. Les patients dont le contrôle glycémique n'était pas adéquat (taux d'HbA_{1c} de 7 % à 10 %) ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par jour, 100 ou 200 mg de sitagliptine ou un placebo.

L'administration de 100 mg de sitagliptine par jour a entraîné une amélioration significative du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (*voir* le tableau 12). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} observée avec la sitagliptine, comparativement au placebo, n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, la race, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant ou les valeurs initiales de l'IMC. Les patients dont le diagnostic de diabète était plus récent (moins de trois ans) et ceux qui présentaient un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé ont bénéficié de baisses plus importantes du taux d'HbA_{1c}. De manière générale, la dose quotidienne de 200 mg n'a pas procuré une baisse plus importante de la glycémie que la dose quotidienne de 100 mg. L'effet de la sitagliptine sur les paramètres lipidiques était semblable à celui du placebo. Aucune augmentation du poids corporel, comparativement aux valeurs initiales, n'a été observée avec la sitagliptine (perte de poids moyenne de 0,6 kg dans l'étude de 18 semaines et de 0,2 kg dans l'étude de 24 semaines). Les patients recevant le placebo ont perdu plus de poids (perte de poids moyenne de 0,7 kg dans l'étude de 18 semaines et de 1,1 kg dans l'étude de 24 semaines) que ceux traités par la sitagliptine.

Tableau 12 – Paramètres glycémiques chez les patients atteints de diabète de type 2 traités par la sitagliptine dans les études contrôlées par placebo d’une durée de 18 semaines et de 24 semaines[†]

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

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

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

[§] $p < 0,001$, pour la comparaison avec le placebo.

ND : Données non disponibles.

Étude contrôlée par comparateur actif (metformine)

Tableau 13 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l’étude

Étude	Protocole	Posologie, voie d’administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P049	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par un comparateur actif	Sitagliptine 100 mg/jour ou metformine 500 mg/jour et augmentée à 1500 à 2000 mg/jour Voie orale 24 semaines	1050	56,0 ans (20 à 78)	Hommes : 484 Femmes : 566

On a évalué l'efficacité de la sitagliptine, comparativement à celle de la metformine, dans le cadre d'une étude de 24 semaines, contrôlée avec la metformine, menée à double insu auprès de patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate avec un régime alimentaire et l'exercice et qui ne recevaient aucun traitement antihyperglycémiant (interruption du traitement depuis au moins quatre mois). Dans le cadre de cette étude, les patients qui présentaient un taux d'HbA_{1c} entre 6,5 % et 9,0 % ont été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine, à raison de 100 mg par jour (N = 528), ou la metformine (N = 522), pendant 24 semaines. Les patients traités par la metformine ont reçu une dose initiale de 500 mg/jour, puis la dose a été augmentée jusqu'à 1500 à 2000 mg/jour sur une période maximale de 5 semaines, selon leur tolérance au médicament. La dose moyenne de metformine, après la période d'ajustement posologique, était d'environ 1900 mg/jour. Le taux d'HbA_{1c} et la glycémie à jeun comptaient parmi les paramètres glycémiques évalués.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration statistiquement significative du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 24 semaines, la réduction du taux d'HbA_{1c}, comparativement à la valeur initiale, était de 0,43 % pour la sitagliptine à 100 mg par jour et de 0,57 % pour la metformine dans l'analyse sur la population évaluable selon le protocole.

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

Sitagliptine en association avec la metformine

Étude contrôlée par placebo

Tableau 14 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P020	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine 100 mg 1 fois par jour + metformine ≥ 1500 mg/jour ou Placebo + metformine ≥ 1500 mg/jour Voie orale Durée de 24 semaines	701	54,5 ans (19 à 78)	Hommes : 400 Femmes : 301

Au total, 701 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la metformine. Tous les patients ont commencé par prendre de la metformine en monothérapie, la dose de metformine ayant été augmentée jusqu'à un minimum de 1500 mg par jour. Les patients ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir la sitagliptine à 100 mg ou un placebo une fois par jour, en plus de leur traitement par la metformine. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement pharmacologique ont été exclus de cette étude.

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

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

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

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

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

§ $p < 0,001$, pour la comparaison avec l'association placebo + metformine.

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

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

Étude contrôlée par un comparateur actif (sulfonylurée)

Tableau 16 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P024	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par un comparateur actif	Sitagliptine 100 mg/jour + metformine ≥ 1500 mg/jour ou Glipizide 5 à 20 mg/jour + metformine ≥ 1500 mg/jour Voie orale Durée de 52 semaines	1172	Hommes : 23 à 79 ans Femmes : 22 à 78 ans	Hommes : 694 Femmes : 478

Le maintien à long terme de l'effet a été évalué dans une étude de 52 semaines, menée à double insu et contrôlée par le glipizide, auprès de patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine en monothérapie à une posologie ≥ 1500 mg/jour. Dans cette étude, les patients ont été répartis au hasard dans le groupe sous sitagliptine comme traitement d'appoint à 100 mg par jour (N = 588) ou de glipizide (N = 584) pendant 52 semaines. Les patients du groupe glipizide ont reçu une posologie initiale de 5 mg/jour qui a été par la suite augmentée à la discrétion de l'investigateur afin d'obtenir une glycémie à jeun cible de 6,1 mmol/L, sans épisode d'hypoglycémie importante, pendant les 18 semaines suivantes. Une posologie maximale de 20 mg/jour était permise afin d'optimiser le contrôle glycémique. Par la suite, la dose de glipizide devait demeurer constante. La dose quotidienne moyenne de glipizide après la période d'ajustement posologique était de 10,3 mg.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 52 semaines, la réduction du taux d'HbA_{1c} comparativement à la valeur initiale était de 0,67 % pour la sitagliptine à 100 mg par jour et de 0,67 % pour le glipizide, confirmant ainsi la non-infériorité de la sitagliptine par rapport au glipizide. La réduction de la glycémie à jeun était de 0,6 mmol/L pour la sitagliptine et de 0,4 mmol/L pour le glipizide. Dans cette étude, le rapport pro-insuline:insuline, un marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération d'insuline, a été amélioré par la sitagliptine, relativement au glipizide. La fréquence d'hypoglycémie dans le groupe sous sitagliptine (4,9 %) était significativement plus faible que celle observée dans le groupe sous glipizide (32,0 %). Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une réduction moyenne significative du poids corporel par rapport au poids initial, alors que les patients ayant reçu le glipizide ont plutôt pris du poids (-1,5 kg vs +1,1 kg).

Sitagliptine comme traitement d'appoint

Traitement d'appoint par la metformine avec du glimépiride

Tableau 17 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

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

Dans une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour (N = 116), comparativement à un placebo (N = 113), 229 patients étaient traités au moyen du glimépiride (≥ 4 mg par jour) en association avec la metformine (≥ 1500 mg par jour); les résultats relatifs aux paramètres glycémiques, y compris le taux d'HbA_{1c} et la glycémie à jeun, sont présentés ci-dessous.

Comparativement au placebo, l'administration de sitagliptine en concomitance avec du glimépiride et de la metformine a entraîné une réduction significative du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (*voir* le tableau 18). La réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était généralement plus importante, comparativement au placebo, chez les patients qui présentaient un taux initial plus élevé. Comparativement aux patients sous placebo, qui ont accusé une perte pondérale significative (-0,7 kg), les patients traités par la sitagliptine ont connu un léger gain pondéral (0,4 kg).

Tableau 18 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec la metformine et le glimépiride[†]

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

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

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

[§] $p < 0,001$, pour la comparaison avec le placebo.

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

^{††} $p = 0,007$, pour la comparaison avec le placebo.

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

Tableau 19 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n= nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P051	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg/jour + insuline à une dose stable (seule ou en association avec la metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour) ou placebo + insuline à une dose stable (seule ou en association avec la metformine $\geq 1\ 500$ mg/jour) 24 semaines	641	57,8 ans (25 à 82)	Hommes : 326 Femmes : 315

Un total de 641 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à une étude de 24 semaines, contrôlée par placebo, menée à double insu et avec répartition aléatoire évaluant l'efficacité de la sitagliptine comme traitement d'appoint à l'insuline à une dose stable (avec ou sans metformine). Les patients qui présentaient un taux d'HbA_{1c} de 7,5 % à 11,0 % en suivant un traitement stable par l'insuline prémélangée, de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire avec ou sans metformine (au moins 1500 mg par jour) ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par jour, 100 mg de sitagliptine ou un placebo en plus de leur traitement de base. Les patients qui utilisaient des insulines prandiales à brève durée d'action ou à action rapide ne faisant pas partie d'une préparation d'insuline prémélangée ou administrées au moyen d'une pompe à insuline n'étaient pas inscrits à l'étude. Les paramètres glycémiques mesurés comprenaient le taux d'HbA_{1c}, la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale (2 heures).

En association avec l'insuline (et tant chez les patients qui prenaient de la metformine que chez ceux qui n'en prenaient pas), la sitagliptine a entraîné une amélioration significative du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (*voir* le tableau 20). Aucun des groupes de traitement n'a présenté de variation significative par rapport au poids corporel initial.

Tableau 20 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients recevant un traitement d'appoint par la sitagliptine et une dose stable d'insuline (avec ou sans metformine[†])

	Sitagliptine 100 mg + insuline (± metformine)	Placebo + insuline (± metformine)
HbA_{1c} (%)	N=305	N=312
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne)	-0,6	-0,0

	Sitagliptine 100 mg + insuline (± metformine)	Placebo + insuline (± metformine)
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée ^{‡,§})	-0,6*	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	39 (12,8)	16 (5,1)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 310	N = 313
Valeurs initiales (moyenne)	9,7	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-1,0	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,8	
Glycémie postprandiale (2 heures) (mmol/L)	N = 240	N = 257
Valeurs initiales (moyenne)	16,0	16,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-1,7	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-2,0*	
Poids corporel (kg)[¶]	N = 266	N = 266
Valeurs initiales (moyenne)	86,6	87,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	0,1	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	0,0 [#]	

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

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

§ L'interaction traitement-strate n'était pas significative ($p > 0,10$), ni pour la strate metformine, ni pour la strate insuline.

* $p < 0,001$ pour la comparaison avec le placebo.

¶ Tous les patients traités, à l'exclusion de ceux ayant reçu un traitement glycémique de secours.

Résultats statistiquement non significatifs ($p \geq 0,05$) pour la comparaison avec le placebo.

Tableau 21 – Paramètres glycémiques à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients recevant un traitement d'appoint par la sitagliptine et une dose stable d'insuline (avec ou sans metformine[†])

	Sitagliptine 100 mg + insuline	Placebo + insuline	Sitagliptine 100 mg + insuline + metformine	Placebo + insuline + metformine
HbA_{1c} (%)	N = 82	N = 83	N = 223	N = 229
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,8	8,7	8,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,6	0,1	-0,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,7*		-0,5*	

Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	7 (8,5)	4 (4,8)	32 (14,3)	12 (5,2)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 85	N = 84	N = 225	N = 229
Valeurs initiales (moyenne)	10,1	10,5	9,6	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [†])	-0,7	-0,3	-1,2	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,3 [§]		-1,0*	
Glycémie postprandiale (2 heures) (mmol/L)	N = 58	N = 68	N = 182	N = 189
Valeurs initiales (moyenne)	17,9	18,0	15,6	15,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [†])	-1,0	0,3	-2,2	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,3 [#]		-2,2*	

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

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

* $p < 0,001$ pour la comparaison avec le placebo.

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

$p = 0,037$ pour la comparaison avec le placebo.

Traitement d'appoint à la pioglitazone

Tableau 22 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

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

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

En association avec la pioglitazone, la sitagliptine a entraîné une amélioration significative du

taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun comparativement au placebo (*voir* le tableau 23). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} n'a pas été influencée par le taux initial d'HbA_{1c}, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant, le sexe, l'âge, la race, les valeurs initiales de l'IMC, le temps écoulé depuis le diagnostic de diabète, la présence d'un syndrome métabolique (selon les critères du NCEP) et les indices standard de résistance à l'insuline (HOMA-IR) ou de sécrétion de l'insuline (HOMA-β). Le traitement par la sitagliptine n'a pas entraîné d'augmentation significative du poids corporel par rapport aux valeurs initiales comparativement au placebo.

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

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

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

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

§ $p < 0,001$ pour la comparaison placebo + pioglitazone.

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

¶ Résultats statistiquement non significatifs ($p \geq 0,05$) pour la comparaison placebo + pioglitazone.

Traitement d'appoint à la metformine et à la pioglitazone

Tableau 24 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe

P128	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo	Sitagliptine à 100 mg/jour + pioglitazone ≥ 30 mg/jour en association avec la metformine ≥ 1500 mg/jour ou placebo + pioglitazone ≥ 30 mg/jour en association avec la metformine ≥ 1500 mg/jour Voie orale 26 semaines	313	56,1 ans (22 à 78)	Hommes : 195 Femmes : 118
------	--	--	-----	-----------------------	------------------------------

Au total, 313 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 26 semaines, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine en association avec la pioglitazone et la metformine. Des patients dont la glycémie n'était pas maîtrisée de façon adéquate avec une dose stable de pioglitazone (30 ou 45 mg par jour) et de metformine (au moins 1500 mg par jour) ont été répartis au hasard pour recevoir 100 mg de sitagliptine ou le placebo, une fois par jour, en plus de leur traitement actuel.

Administrée en association avec la pioglitazone et la metformine, la sitagliptine a entraîné une amélioration significative du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au traitement associant le placebo, la pioglitazone et la metformine (*voir* le tableau 25). En général, les traitements n'ont eu aucune influence sur les taux de lipides. Quant à la variation du poids corporel initial, aucune différence significative n'a été observée entre la sitagliptine et le placebo.

Tableau 25 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 26 semaines) chez les patients traités par la sitagliptine en association avec la pioglitazone et la metformine[†]

	Sitagliptine 100 mg + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine	Placebo + pioglitazone 30 ou 45 mg + metformine
HbA_{1c} (%)	N = 152	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	8,8	8,6
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡])	-1,2	-0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,7 [§]	
Patients (%) ayant obtenu un taux d'HbA _{1c} < 7 %	38 (25,0)	15 (9,8)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 155	N = 153
Valeur initiale (moyenne)	10,0	9,6
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡])	-1,1	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,0 [§]	
Glycémie postprandiale à 2 heures (mmol/L)	N = 141	N = 135
Valeur initiale (moyenne)	15,3	14,7
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡])	-3,0	-0,8
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-2,2 [§]	
Masse corporelle (kg)*	N = 146	N = 128
Valeur initiale (moyenne)	81,4	82,0
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée [‡])	1,3	1,1
Différence p/r au placebo (moyenne ajustée [‡])	0,1 [¶]	

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

‡ Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de la valeur initiale.

§ $p < 0,001$ pour la comparaison avec le placebo.

* Tous les patients traités, à l'exclusion de ceux qui ont reçu un traitement glycémique de secours.

¶ Résultat statistiquement non significatif ($p \geq 0,05$) pour la comparaison avec le placebo.

Étude au sein d'une population particulière

Patients présentant une insuffisance rénale

Tableau 26 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P063	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif	Sitagliptine à 25 mg ou 50 mg/jour ou glipizide 2,5 mg à 20 mg/jour Voie orale 54 semaines	423	64,2 ans (33 à 89)	Hommes : 253 Femmes : 170

Une étude visant à comparer la sitagliptine administrée à raison de 25 mg ou de 50 mg une fois par jour au glipizide administré à raison de 2,5 mg à 20 mg/jour a été menée auprès de patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. Dans cette étude, 277 patients atteints d'insuffisance rénale chronique ont été inclus dans la population évaluable selon le protocole (135 patients traités par la sitagliptine : modérée [n = 98], grave [n = 37]; 142 patients recevant du glipizide : modérée [n = 106], grave [n = 36]).

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

Une autre étude visant à comparer la sitagliptine administrée à raison de 25 mg une fois par jour au glipizide administré à raison de 2,5 mg à 20 mg/jour a été menée auprès de 129 patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal qui étaient sous dialyse (64 patients pour la sitagliptine et 65 pour le glipizide).

Tableau 27 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
P073	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif	Sitagliptine à 25 mg/jour ou glipizide 2,5 mg ou 20 mg/jour Voie orale 54 semaines	129	59,5 ans (38 à 83)	Hommes : 77 Femmes : 52

Après 54 semaines, la réduction moyenne du taux d'HbA_{1c}, comparativement à la valeur initiale, était de -0,72 % avec la sitagliptine et de -0,87 % avec le glipizide. Dans cette étude, les profils d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine à 25 mg une fois par jour étaient généralement comparables à ceux observés dans d'autres études portant sur la monothérapie, chez les patients dont la fonction rénale est normale. On n'a pas observé de différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la fréquence d'hypoglycémie (sitagliptine : 6,3 %; glipizide : 10,8 %).

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

Tableau 28 – Résumé du plan et des caractéristiques démographiques de l'étude

N° de l'étude	Plan	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (min.-max.)
P028	Multicentrique, à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo et comparateur actif	Sitagliptine à 25 mg ou 50 mg/jour ou placebo pendant 12 semaines, suivi de glipizide 2,5 mg-20 mg/jour pendant 42 semaines Voie orale 54 semaines	91	67,9 ans (41 à 92)

Étude TECOS sur l'innocuité cardiovasculaire

L'étude TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) était une étude multicentrique menée à double insu, avec répartition aléatoire, en mode parallèle, contrôlée par placebo et axée sur des événements cliniques chez des patients atteints de diabète de type 2 (taux d'HbA_{1c} ≥ 6,5 % – 8,0 %) et d'une maladie vasculaire avérée (coronaropathie, maladie cérébrovasculaire ischémique, athérosclérose périphérique). L'étude a été réalisée auprès de 14 671 patients (population en intention de traiter) dont 70,7 % étaient des hommes et 29,3 % étaient des femmes. En plus du traitement standard visant à l'atteinte des cibles à l'égard du taux d'HbA_{1c} et des facteurs de risque CV à l'échelle régionale, 7332 patients ont reçu la sitagliptine à raison de 100 mg par jour (50 mg par jour si le débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] au début de l'étude était égal ou supérieur à 30 mL/min/1,73 m² et inférieur à 50 mL/min/1,73 m²) et 7339 patients ont reçu un placebo. La durée médiane du traitement était de 31 mois et la durée médiane du suivi, de 36 mois. Les patients dont le DFGe était inférieur à 30 mL/min/1,73 m² n'étaient pas admissibles à l'étude. Au sein de la population de l'étude, on comptait 10 863 patients atteints d'une coronaropathie, 3588 patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire, 2433 patients atteints d'une artériopathie périphérique, 2643 patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (373 d'entre eux ayant une insuffisance cardiaque de classe III ou plus selon la classification de la *New York Heart Association* [NYHA]), 2004 patients avaient 75 ans ou plus et 3324 patients présentaient une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²).

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

Ajoutée au traitement standard, la sitagliptine n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès, ni d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque, comparativement au traitement standard sans sitagliptine, chez les patients atteints de diabète de type 2. La sitagliptine ne s'est révélée supérieure au placebo dans aucun des paramètres (voir le tableau 29).

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

	Sitagliptine (N = 7332)		Placebo (N = 7 339)		RRI (IC ₉₅ %)	Valeur de p [†]
	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidenc e par 100 années- patients*	Sujets ayant présenté des événements N (%)	Taux d'incidenc e par 100 années- patients*		
Paramètre composite principal (Décès cardiovasculaire, IM non mortel, AVC non mortel ou hospitalisation en raison d'angor instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89, 1,08)	< 0,001
Paramètre composite secondaire (Décès cardiovasculaire, IM ou AVC non mortels)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89, 1,10)	< 0,001
Paramètre secondaire						
Décès cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89, 1,19)	0,711
Infarctus du myocarde (mortel ou non)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81, 1,11)	0,487
AVC (mortel ou non)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79, 1,19)	0,760
Hospitalisation en raison d'angor instable	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70, 1,16)	0,419
Décès, toutes causes confondues	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90, 1,14)	0,875
Hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83, 1,20)	0,983
Décès ou hospitalisation en raison d'angor instable [‡]	237 (3,2)	1,1	240 (3,3)	1,1	0,99 (0,83, 1,18)	0,909

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

† Selon le modèle de Cox avec stratification par région. Pour les paramètres composites, les valeurs de p correspondent aux résultats d'un test de non-infériorité visant à montrer que le rapport de risques instantanés est inférieur à 1,3. Pour tous les autres paramètres, la valeur de p a été obtenue à l'aide d'un test statistique évaluant les différences quant au rapport de risques instantanés.

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

14.3 Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de sitagliptine — Teva-Sitagliptin malate (Teva Canada Limitée) et JANUVIA® (Merck Canada Inc.) — obtenus dans le cadre d'une étude de biodisponibilité croisée à deux variables indépendantes dans laquelle des adultes de sexe masculin, à jeun et en bonne santé, ont reçu une dose unique de 100 mg du médicament et du produit de référence après répartition aléatoire. Sont présentés les résultats des 17 sujets qui ont terminé l'étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Sitagliptine (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	3868,77 3912,18 (15,97)	3797,92 3842,40 (16,44)	101,86	99,75 – 104,01
ASC _I (ng•h/mL)	3959,88 4005,25 (16,14)	3887,61 3935,13 (16,81)	101,86	99,76 – 104,01
C _{max} (ng/mL)	414,76 419,12 (15,37)	397,58 402,39 (16,96)	104,39	99,07 – 110,00
t _{max} ³ (h)	2,33 (1,00 – 5,00)	2,67 (1,00 – 4,50)		
t _{1/2} ⁴ (h)	9,05 (10,19)	9,09 (9,67)		

¹ Comprimés Teva-Sitagliptin malate (sitagliptine, sous forme de malate) à 100 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés Januvia® (sitagliptine, sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté) à 100 mg (Merck Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (extrêmes) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

La DL₅₀ approximative de la sitagliptine administrée par voie orale à des rats est supérieure à

3000 mg/kg (dose maximale évaluée). Cette dose correspond à ≥ 200 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte. Chez la souris, la DL₅₀ approximative de la sitagliptine administrée par voie orale est de 4000 mg/kg. Cette dose correspond à > 385 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte.

Toxicité chronique

La toxicité potentielle de la sitagliptine a été évaluée dans une série d'études portant sur la toxicité de doses répétées, pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines chez le chien et jusqu'à 27 semaines chez le rat. Chez les chiens ayant reçu des doses orales de sitagliptine de 2, de 10 et de 50 mg/kg/jour, la dose sans effet observé était de 10 mg/kg/jour (jusqu'à six fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte). Les signes physiques liés au traitement observés dans le groupe ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour comprenaient respiration mâchoire ouverte, salivation, vomissements spumeux blanchâtres, ataxie, tremblements, baisse de l'activité et/ou posture voûtée. Ces signes ont été transitoires, d'intensité légère, et de fréquence décroissante durant le cours de l'étude. Une dégénérescence ostéomusculaire très légère ou légère a également été mise en évidence histologiquement dans les études de toxicité de 14 et de 27 semaines à la dose de 50 mg/kg/jour. Toutefois, aucune dégénérescence ostéomusculaire n'a été observée dans l'étude de toxicité de 53 semaines, indiquant l'absence de reproductibilité ou d'évolution de ce changement lors d'un traitement prolongé. La dose de 50 mg/kg/jour a produit chez le chien une exposition systémique 26 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte. Chez le rat, l'administration orale de doses de sitagliptine allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (doses entraînant une exposition jusqu'à 23 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte) n'a entraîné aucun signe de toxicité importante observable. Le seul effet lié au médicament observé a été la salivation post-dose, sans doute associée à la faible palatabilité du médicament, aux doses de 60 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour.

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

Carcinogénicité

Une étude de deux ans sur la carcinogénicité a été menée chez des rats mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 150 et de 500 mg/kg/jour. Chez les animaux ayant reçu la dose élevée, on a observé une fréquence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les mâles et de carcinomes hépatiques chez les femelles. Cette dose entraîne chez le rat une exposition environ 58 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte. Cette dose a été associée à une hépatotoxicité chez le rat. La dose sans effet toxique observé quant à l'induction d'une néoplasie hépatique était de 150 mg/kg/jour (dose entraînant une exposition environ 19 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour). Vu la corrélation entre l'hépatotoxicité et l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette fréquence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à la toxicité hépatique chronique associée à cette dose élevée. La portée clinique de ces résultats chez l'humain est inconnue.

Une étude de deux ans sur la carcinogénicité a été menée chez des souris mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 125, de 250 et de 500 mg/kg/jour. La sitagliptine n'a pas augmenté la fréquence des tumeurs, tous organes confondus, chez la souris à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (doses entraînant une exposition environ 68 fois

supérieure à celle observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte).

Génotoxicité

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fécondité de rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine par voie orale à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/jour (doses entraînant une exposition environ 100 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte) avant et pendant la période d'accouplement.

La sitagliptine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg, ni chez le lapin à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg, administrées pendant l'organogenèse (doses entraînant une exposition jusqu'à 32 et 22 fois supérieure à l'exposition observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte). Une légère augmentation de la fréquence des malformations costales fœtales liée au traitement (côtes ondulées, hypoplasiques ou manquantes) a été observée parmi la progéniture de rats ayant reçu des doses orales de 1000 mg/kg/jour (dose entraînant une exposition environ 100 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte). La concentration sans effet toxique observé sur le développement était de 250 mg/kg/jour (concentration entraînant une exposition 32 fois supérieure à celle observée chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'adulte). Des baisses du poids corporel moyen présevrage liées au traitement ont été observées chez les animaux des deux sexes; un gain pondéral postsevrage a été observé parmi la progéniture mâle des rates ayant reçu des doses orales de 1000 mg/kg.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de JANUVIA® (comprimés de sitagliptine à 25 mg, 50 mg et 100 mg), N° de contrôle de la présentation : 242950, Merck Canada Inc. Date de révision : 27 juillet 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

PrTeva-Sitagliptin malate

comprimés de sitagliptine (sous forme de malate de sitagliptine)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Sitagliptin malate**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Sitagliptin malate**.

À quoi Teva-Sitagliptin malate sert-il?

Teva-Sitagliptin malate est utilisé en plus d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes présentant un diabète de type 2 :

- seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine;
- en association avec la metformine;
- en association avec la metformine et une sulfonylurée (par exemple, le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride);
- en association avec l'insuline prémélangée ou l'insuline à action prolongée ou intermédiaire (avec ou sans metformine);
- en association avec la pioglitazone (avec ou sans metformine).

Comment Teva-Sitagliptin malate agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de Teva-Sitagliptin malate?

Ingrédient médicinal : Malate de sitagliptine

Ingrédients non médicinaux : Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, phosphate de calcium dibasique (hydrogénophosphate de calcium) anhydre, polyéthylèneglycol (macrogol), stéarate de magnésium et talc.

Teva-Sitagliptin malate est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 25 mg, de 50 mg et de 100 mg.

Vous ne devez pas prendre Teva-Sitagliptin malate si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la sitagliptine ou à tout autre ingrédient de Teva-Sitagliptin malate.

Avant de prendre Teva-Sitagliptin malate, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

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

Autres mises en garde pertinentes

Réactions cutanées graves et pancréatite

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

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

Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)

- L'administration de Teva-Sitagliptin malate conjointement avec la metformine et une sulfonyleurée ou avec l'insuline (avec ou sans metformine) peut provoquer une **hypoglycémie** (faible taux de sucre dans le sang). Une réduction de la dose de sulfonyleurée ou d'insuline pourrait être nécessaire pendant votre traitement par Teva-Sitagliptin malate. Si vous prenez Teva-Sitagliptin malate en association avec une sulfonyleurée ou avec l'insuline, vous devez faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou que vous faites fonctionner une machine.

Analyses de sang

Teva-Sitagliptin malate peut causer des anomalies dans les résultats des analyses de sang. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses de sang avant que vous commenciez à prendre Teva-Sitagliptin malate et pendant votre traitement. Ces analyses lui permettront de vérifier votre glycémie (taux de sucre dans le sang) ainsi que le fonctionnement de votre foie

et de vos reins. Votre professionnel de la santé décidera du moment opportun pour faire ces analyses et il en interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Comment prendre Teva-Sitagliptin malate

- Prenez Teva-Sitagliptin malate exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Teva-Sitagliptin malate peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle chez l'adulte

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

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Sitagliptin malate, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez omis de prendre une dose de Teva-Sitagliptin malate, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de Teva-Sitagliptin malate à la fois.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Teva-Sitagliptin malate?

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Sitagliptin malate. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de Teva-Sitagliptin malate peuvent comprendre les manifestations suivantes :

- Nez bouché ou nez qui coule
- Mal de gorge
- Vomissements
- Constipation
- Maux de tête
- Douleur articulaire
- Douleurs musculaires
- Douleur aux bras et aux jambes
- Douleur au dos
- Démangeaisons
- Formation d'ampoules

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRES FREQUENT			
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang – lorsque le médicament est administré conjointement avec la metformine et une sulfonylurée ou conjointement avec l'insuline, seule ou avec la metformine) : Tremblements, transpiration, fréquence cardiaque rapide, changement de la vision, faim, maux de tête et changement d'humeur.		X	
RARE			
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Maux d'estomac prolongés qui peuvent s'accompagner de vomissements.			X
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire et enflure du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.			X
Réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et la pemphigoïde bulleuse : Vésicules ou dégradation de la peau.		X	
Insuffisance rénale aiguë (peut parfois nécessiter une dialyse) : Nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, essoufflement.			X
TRÈS RARE			
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : Spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge-brun (couleur de thé).			X

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<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 sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conservez Teva-Sitagliptin malate à la température ambiante (15 °C à 30 °C). Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Sitagliptin malate :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 16 janvier 2024