

**Monographie de produit**  
**Avec renseignements destinés aux patient e s**

**Pr APO-SAXAGLIPTIN**

Comprimés de saxagliptine

Pour utilisation orale

2,5 mg et 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

Inhibiteur de la DPP-4

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation :  
2025-11-28

Numéro de contrôle : 300239

## Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Sans objet.

## Table des matières

*Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.*

<b>Modifications importantes apportées récemment à la monographie .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>2</b>
<b>Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Indications.....</b>	<b>5</b>
1.1. Pédiatrie.....	5
1.2. Gériatrie.....	5
<b>2. Contre-indications .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Posologie et administration .....</b>	<b>5</b>
4.1. Considérations posologiques.....	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4. Administration .....	7
4.5. Dose oubliée .....	7
<b>5. Surdose .....</b>	<b>7</b>
<b>6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.....</b>	<b>7</b>
<b>7. Mises en garde et précautions .....</b>	<b>8</b>
Appareil cardiovasculaire.....	8
Conduite et utilisation de machines .....	8
Système endocrinien et métabolisme .....	8
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique .....	9
Système immunitaire .....	9
Surveillance et examens de laboratoire.....	10
Appareil musculosquelettique .....	10
Considérations périopératoires .....	10
Fonction rénale .....	10
Santé reproductive.....	11
Sensibilité et résistance.....	11

Appareil cutané .....	11
7.1. Populations particulières .....	12
7.1.1. Grossesse .....	12
7.1.2. Allaitement .....	12
7.1.3. Enfants et adolescents .....	12
7.1.4. Personnes âgées .....	12
<b>8. Effets indésirables .....</b>	<b>12</b>
8.1. Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques .....	13
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	20
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives .....	21
8.5. Effets indésirables observées après la commercialisation .....	22
<b>9. Interactions médicamenteuses .....</b>	<b>22</b>
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses .....	22
9.3. Interactions médicament-comportement.....	23
9.4. Interactions médicament-médicament.....	23
9.5. Interactions médicament-aliment.....	31
9.6. Interactions médicament-plante médicinale .....	31
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire .....	31
<b>10. Pharmacologie clinique .....</b>	<b>31</b>
10.1. Mode d'action.....	31
10.2. Pharmacodynamie .....	32
10.3. Pharmacocinétique.....	33
<b>11. Conservation, stabilité et mise au rebut .....</b>	<b>35</b>
<b>Partie 2 : Renseignements scientifiques .....</b>	<b>36</b>
<b>13. Renseignements pharmaceutiques .....</b>	<b>36</b>
<b>14. Études cliniques.....</b>	<b>37</b>
14.1. Essais cliniques par indication .....	37
Traitement d'appoint combiné avec la metformine.....	37
Traitement d'appoint combiné avec la sulfonylurée .....	40
Traitement d'appoint d'association à l'insuline (avec ou sans metformine).....	43

Traitement d'appoint en association avec la metformine et une sulfonylurée .....	46
14.2. Études de biodisponibilité comparatives .....	49
<b>16. Toxicologie non clinique .....</b>	<b>50</b>
<b>17. Monographies de référence.....</b>	<b>51</b>
<b>Renseignements destinés aux patient·e·s.....</b>	<b>52</b>

## Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

### 1. Indications

- **Traitement d'appoint** : APO-SAXAGLIPTIN (comprimés de saxagliptine) est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en association avec :
  - la metformine, ou
  - une sulfonylurée, ou
  - la metformine et une sulfonylurée, ou
  - de l'insuline prémélangée ou de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire (seule ou avec la metformine)

lorsque le traitement actuel, associé à un régime alimentaire et à un programme d'exercice, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat.

#### 1.1. Pédiatrie

**Enfants et adolescents (< 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité des comprimés de saxagliptine n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2. Gériatrie

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données issues des études et de l'expérience cliniques suggèrent qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. Cependant, une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut être exclue (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.4 Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 2. Contre-indications

APO-SAXAGLIPTIN (comprimés de saxagliptine) est contre-indiqué chez :

- les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke, à la saxagliptine ou à un autre inhibiteur de la DPP-4, ou à tout ingrédient de la formulation (voir [Sensibilité/Résistance](#)). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 « Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement »](#).
- Les patients qui présentent une acidocétose diabétique, qui sont en coma/précoma diabétique ou qui sont atteints de diabète de type 1. Ces conditions doivent être traitées par l'insuline.

### 4. Posologie et administration

#### 4.1. Considérations posologiques

- Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant le début du traitement par APO-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite (voir [Surveillance et examens de laboratoire](#), [Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

- Un ajustement de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (voir [4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).
- APO-SAXAGLIPTIN n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse.
- L'utilisation d'APO-SAXAGLIPTIN chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à grave n'est pas recommandée en raison du manque d'expérience clinique avec cette population de patients (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).
- Lorsqu'APO-SAXAGLIPTIN est administré en association avec la metformine et une sulfonylurée ou avec l'insuline (avec ou sans metformine), il faut peut-être envisager une réduction de la dose d'insuline ou de sécrétagogue de l'insuline afin de diminuer le risque d'hypoglycémie (voir [Système endocrinien et métabolisme](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

#### 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'APO-SAXAGLIPTIN est de 5 mg une fois par jour, prise par voie orale pour toutes les indications.

##### Insuffisance rénale

###### *Insuffisance rénale légère*

- Aucun ajustement posologique d'APO-SAXAGLIPTIN n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (selon l'équation DFGe du régime alimentaire modifié pour les maladies rénales [MDRD])).

###### *Insuffisance rénale modérée*

- Aucun ajustement posologique n'est exigé pour les patients dont le DFGe est  $\geq$  45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée avec un DFGe < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, la dose est de 2,5 mg une fois par jour.

###### *Insuffisance rénale grave*

- Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'APO-SAXAGLIPTIN à des patients atteints d'insuffisance rénale. Pour les patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), la dose recommandée est de 2,5 mg une fois par jour.

##### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique d'APO-SAXAGLIPTIN n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A).

La saxagliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave (Child-Pugh de classe B ou C) et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

##### Personnes âgées ( $\geq$ 65 ans)

Aucun ajustement posologique d'APO-SAXAGLIPTIN n'est nécessaire en fonction uniquement de l'âge (voir [7.1.4. Personnes âgées](#), [10.3. Pharmacocinétique](#), et [14. Études cliniques](#)).

### Enfants et adolescents (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1. Pédiatrie](#)).

#### 4.4. Administration

APO-SAXAGLIPTIN doit être pris par voie orale. APO-SAXAGLIPTIN peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être divisés ou coupés.

#### 4.5. Dose oubliée

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

#### 5. Surdose

En cas de surdosage, un traitement de soutien approprié doit être instauré en fonction de l'état clinique du patient. La saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés par hémodialyse (23 % de la dose sur 4 heures).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

#### 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

**Tableau 1 : Formes posologiques, teneurs et composition**

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Administration orale	Comprimés, 2,5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)	Acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de titane, hydroxyde de sodium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune et polyéthylène glycol
Administration orale	Comprimés, 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)	Acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de titane, hydroxyde de sodium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, mannitol, oxyde ferrique rouge et polyéthylène glycol

#### Description

Les comprimés d'APO-SAXAGLIPTIN sont offerts en dosages de 2,5 mg et 5 mg pour administration orale.

### Comprimés de 2,5 mg

Les comprimés de 2,5 mg d'APO-SAXAGLIPTIN sont offerts est offert en comprimé pelliculés jaunes, ronds et biconvexes, portant l'inscription « T » sur un côté et aucune inscription sur l'autre.

Les comprimés de 2,5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées dans des boîtes de 30 comprimés et des flacons de 100 comprimés.

### Comprimés de 5 mg

Les comprimés de 5 mg d'APO-SAXAGLIPTIN sont roses, ronds et biconvexes, avec un enrobage. portant l'inscription « S » sur un côté et aucune inscription sur l'autre.

Les comprimés de 5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées dans des boîtes de 30 comprimés et des flacons de 100 comprimés.

## **7. Mises en garde et précautions**

### **Appareil cardiovasculaire**

#### Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive

Lors d'un essai post-commercialisation contrôlé par placebo sur les résultats cardiovasculaires (SAVOR), l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est survenue à un taux plus élevé dans le groupe des comprimés de saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %) [RR = 1,27; intervalle de confiance à 95 % 1,07, 1,51]. Dans l'essai SAVOR, 2 105 patients (12,8 %) avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, dont 1 056 ont été randomisés pour recevoir un traitement par comprimés de saxagliptine. La prudence est de mise si APO-SAXAGLIPTIN est utilisé chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (en particulier chez les patients qui présentent également une insuffisance rénale et/ou des antécédents d'infarctus du myocarde [IDM]). Pendant le traitement par APO-SAXAGLIPTIN, les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de l'insuffisance cardiaque et doivent signaler immédiatement ces symptômes. Si une insuffisance cardiaque se développe, arrêtez le traitement par APO-SAXAGLIPTIN et gérez-le conformément aux normes de soins actuelles (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

### **Conduite et utilisation de machines**

Aucune étude sur les effets des comprimés de saxagliptine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été réalisée. Si les patients ressentent de la fatigue, des étourdissements ou d'autres symptômes affectant leur capacité à se concentrer et à réagir, il est recommandé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines jusqu'à ce que l'effet disparaisse.

### **Systeme endocrinien et métabolisme**

#### Hypoglycémie

Une dose plus faible de sulfonylurée ou d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsqu'elle est utilisée en association avec APO-SAXAGLIPTIN (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

#### Perte du contrôle glycémique

Une perte du contrôle glycémique peut survenir à la suite d'une exposition à un facteur de stress, comme la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, chez le patient dont le diabète était stabilisé grâce à un traitement par APO-SAXAGLIPTIN. Dans un tel cas, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre temporairement le traitement par APO-SAXAGLIPTIN et d'administrer de l'insuline.

#### Utilisation avec des inducteurs puissants du CYP3A4

L'utilisation d'inducteurs du CYP3A4 comme la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine peut réduire l'effet hypoglycémiant d'APO-SAXAGLIPTIN (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

#### Insuffisance hépatique

Les données cliniques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique prenant plusieurs doses de comprimés de saxagliptine sont limitées. L'utilisation d'APO-SAXAGLIPTIN chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à grave n'est pas recommandée (voir [4.1 Considérations posologiques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

#### Pancréatite

Des cas de pancréatite aiguë et chronique ont été signalés après commercialisation chez des patients prenant des comprimés de saxagliptine. Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante mortelle et non mortelle ont été signalés chez des patients prenant d'autres membres de cette classe. Après l'instauration d'un traitement par APO-SAXAGLIPTIN, on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement par APO-SAXAGLIPTIN doit être immédiatement interrompu et une prise en charge adéquate doit être instaurée. On ignore si les patients ayant des antécédents de pancréatite sont exposés à un risque accru de pancréatite pendant le traitement par l'APO-SAXAGLIPTIN. Parmi les facteurs de risque de pancréatite, on compte les antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

### **Systeme immunitaire**

#### Patients immunodéprimés

Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes liée à la dose administrée a été constatée avec les comprimés de saxagliptine. En cas d'indication sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet des comprimés de saxagliptine sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., virus de l'immunodéficience humaine) n'est pas connu. Voir [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#).

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 les comprimés de saxagliptine. C'est la raison pour laquelle le profil d'efficacité et d'innocuité de la saxagliptine n'a pas été établi chez ces patients.

## **Surveillance et examens de laboratoire**

### Glycémie

La réponse doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA1c (A1C).

### Insuffisance cardiaque

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'autres facteurs de risque d'insuffisance cardiaque, notamment une insuffisance rénale, doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance cardiaque.

### Fonction rénale

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant le début du traitement par APO-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite.

### Troubles cutanés

Dans le cadre des soins courants prodigués aux patients diabétiques, il est recommandé d'assurer une surveillance des troubles cutanés.

## **Appareil musculosquelettique**

### Arthralgie grave et invalidante

Des arthralgies graves et invalidantes ont été signalées après la commercialisation chez des patients prenant de la saxagliptine ou d'autres inhibiteurs de la DPP-4. L'apparition des symptômes après le début du traitement médicamenteux variait d'un jour à plusieurs années. Saxagliptine est considéré comme une cause possible de douleurs articulaires intenses. Les patients ont ressenti un soulagement des symptômes à l'arrêt du médicament et certains ont connu une récurrence des symptômes avec la réintroduction comprimés de saxagliptine ou d'un autre inhibiteur de la DPP-4. En cas de douleurs articulaires sévères chez un patient traité par APO-SAXAGLIPTIN, il convient d'envisager l'interruption du traitement et le recours à d'autres médicaments antidiabétiques (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

## **Considérations périopératoires**

Voir [Système endocrinien et métabolisme](#).

## **Fonction rénale**

### Insuffisance rénale

APO-SAXAGLIPTIN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale grave et n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. Chez les patients dont le DFGe est  $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , la dose est

de 2,5 mg une fois par jour (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Une évaluation de la fonction rénale est recommandée avant le début du traitement par APO-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### Santé reproductive

- **Fertilité**

Il n'existe aucune information sur l'effet des comprimés de saxagliptine sur la fertilité humaine. Des études chez l'animal ont montré que les comprimés de saxagliptine n'avaient aucun effet indésirable sur la fertilité chez les rats à 200 mg/kg/jour (mâles) ou 125 mg/kg/jour (femelles) (voir [16 Toxicologie non clinique](#)).

### Sensibilité et résistance

Des cas de réactions d'hypersensibilité graves, notamment d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke, ont été signalés après commercialisation chez des patients traités par des comprimés de saxagliptine et d'autres membres de cette classe. Des affections cutanées exfoliatives, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, ont également été signalées chez des patients traités par des comprimés de saxagliptine et d'autres membres de cette classe, bien que la causalité avec les comprimés de saxagliptine n'ait pas été établie. Ces réactions sont survenues dans les 3 premiers mois suivant l'instauration du traitement, certains cas ayant été signalés après la première dose. Si on soupçonne une réaction d'hypersensibilité à la saxagliptine, il faut cesser le traitement par APO-SAXAGLIPTIN, évaluer d'autres causes potentielles de l'événement et instaurer un traitement alternatif pour le diabète (voir [2 Contre-indications](#), et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

### Appareil cutané

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques, ont été observées chez les singes lors d'études toxicologiques non cliniques (voir [16 Toxicologie non-clinique](#)). Bien que l'incidence des lésions cutanées n'ait pas été plus élevée dans le cadre des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients présentant des complications cutanées qui peuvent se manifester chez les diabétiques. L'éruption cutanée est considérée comme un événement indésirable pour les comprimés de saxagliptine (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

#### Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation des comprimés de saxagliptine et d'autres inhibiteurs de la DPP-4. On a signalé des cas où les patients se sont généralement rétablis après l'arrêt de l'inhibiteur de la DPP-4 et l'instauration d'un traitement immunosuppresseur à action locale ou générale. Il faut recommander aux patients de signaler immédiatement l'apparition de cloques ou d'érosions pendant qu'ils reçoivent APO-SAXAGLIPTIN. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par APO-SAXAGLIPTIN et envisager d'orienter le patient vers un dermatologue pour confirmer le diagnostic et instaurer un traitement adéquat.

## 7.1. Populations particulières

### 7.1.1. Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études de reproduction animale ne permettant pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, l'utilisation d'APO-SAXAGLIPTIN n'est pas recommandée durant la grossesse (voir [16 Toxicologie non-clinique](#)).

### 7.1.2. Allaitement

La saxagliptine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent. On ignore si la saxagliptine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, APO-SAXAGLIPTIN ne doit pas être utilisé par une femme qui allaite.

### 7.1.3. Enfants et adolescents

**Enfants et adolescents (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité des comprimés de saxagliptine n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4. Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Sur le nombre total de sujets (n = 4 148) étudiés lors des études cliniques contrôlées portant sur l'innocuité et l'efficacité des comprimés de saxagliptine, 634 (15,3 %) patients étaient âgés de 65 ans et plus, dont 59 (1,4 %) étaient âgés de 75 ans et plus. Aucune différence globale en matière d'innocuité et d'efficacité n'a été observée entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Bien que cette expérience clinique n'ait pas révélé de différences entre la réponse au traitement chez les personnes âgées et chez les patients plus jeunes, une plus grande sensibilité chez certains patients âgés ne peut pas être écartée.

On sait que la saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés en partie par le rein. La fonction rénale doit être évaluée avant l'initiation du traitement par APO-SAXAGLIPTIN et périodiquement par la suite chez les patients gériatriques, car ils sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée. Il faut tenir compte de la fonction rénale lors de la prescription d'APO-SAXAGLIPTIN dans cette population (voir [4.1 Considérations posologiques](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Surveillance et examens de laboratoire](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 8. Effets indésirables

### 8.1. Aperçu des effets indésirables

Les comprimés de saxagliptine ont été généralement bien tolérés lors des études cliniques contrôlées comme traitement d'appoint à la metformine, comme traitement d'appoint à la sulfonylurée, comme traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) et comme traitement d'appoint à la metformine et d'une sulfonylurée, l'incidence globale des événements indésirables étant similaire à celle signalée avec le placebo.

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo menée auprès de patients recevant des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou un placebo comme traitement d'appoint à la metformine, l'incidence des événements indésirables graves était respectivement de 9,9 % et 5,6 %. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, indépendamment de la causalité et plus fréquents avec les comprimés de saxagliptine qu'avec le placebo, étaient la rhinopharyngite et la bronchite. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables est survenu chez 7,3 % et 4,5 % des patients respectivement.

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo menée auprès de patients recevant des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou un placebo comme traitement d'appoint à la sulfonylurée (glyburide), l'incidence des événements indésirables graves était respectivement de 3,6 % et 5,6 %. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, indépendamment de la causalité et plus fréquents avec les comprimés de saxagliptine qu'avec le placebo, étaient l'hypoglycémie et les infections des voies urinaires. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables est survenu chez 4,7 % et 3,4 % des patients respectivement.

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo menée auprès de patients recevant des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou un placebo comme traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence des événements indésirables graves était respectivement de 8,2 % et 8,6 %. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, indépendamment de la causalité et plus fréquents avec les comprimés de saxagliptine qu'avec le placebo, étaient les céphalées et la bronchite. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables est survenu chez 3,0 % et 2,0 % des patients respectivement.

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo menée auprès de patients recevant des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou un placebo comme traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée, l'incidence des événements indésirables graves était respectivement de 2,3 % et 5,5 %. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés, indépendamment de la causalité et plus fréquents avec les comprimés de saxagliptine qu'avec le placebo, étaient l'hypoglycémie, l'hypertension et la diarrhée. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables est survenu chez 0,8 % et 2,3 % des patients respectivement.

## 8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les événements indésirables, signalés indépendamment de l'évaluation de la causalité, chez  $\geq 2$  % des patients traités soit par des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg, soit par un placebo comme traitement d'appoint à la metformine ou comme traitement d'appoint à une sulfonylurée (glyburide) sont présentés dans le [Tableau 2](#).

**Tableau 2 : Événements indésirables (indépendamment de l'évaluation de la causalité par le chercheur) dans l'étude d'ajout à la metformine<sup>a</sup> et dans l'étude d'ajout à la sulfonylurée<sup>b</sup> (étude à court terme de 24 semaines et prolongation à long terme) signalés chez  $\geq 2$  % des patients traités par saxagliptine à raison de 5 mg ou placebo dans au moins une étude**

Classification par système et organe/Événement indésirable	Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la metformine		Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la sulfonylurée	
	Saxagliptine 5 mg n = 191	Placebo (n = 179)	Saxagliptine 5 mg n = 253	Placebo n = 267
<b>Troubles hématologiques et du système lymphatique</b>				
Anémie	11 (5,8)	3 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,1)
Éosinophilie	6 (3,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Troubles cardiaques</b>				
Maladie coronarienne	4 (2,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée	14 (7,3)	23 (12,8)	13 (5,1)	23 (8,6)
Dyspepsie	11 (5,8)	8 (4,5)	9 (3,6)	7 (2,6)
Mal de dents	8 (4,2)	11 (6,1)	8 (3,2)	8 (3,0)
Douleurs abdominales	7 (3,7)	2 (1,1)	6 (2,4)	4 (1,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	7 (3,7)	5 (2,8)	10 (4,0)	8 (3,0)
Nausées	7 (3,7)	8 (4,5)	4 (1,6)	4 (1,5)
Vomissements	7 (3,7)	7 (3,9)	4 (1,6)	4 (1,5)
Constipation	5 (2,6)	3 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,1)
Reflux gastro-œsophagien	4 (2,1)	1 (0,6)	2 (0,8)	6 (2,2)
Gastrite	2 (1,0)	2 (1,1)	5 (2,0)	8 (3,0)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Œdème périphérique	11 (5,8)	9 (5,0)	5 (2,0)	7 (2,6)
Douleur thoracique	5 (2,6)	2 (1,1)	4 (1,6)	3 (1,1)
Fatigue	5 (2,6)	7 (3,9)	8 (3,2)	3 (1,1)
Asthénie	0	2 (1,1)	5 (2,0)	8 (3,0)
<b>Infections et infestations</b>				
Grippe	22 (11,5)	23 (12,8)	16 (6,3)	26 (9,7)
Rhinopharyngite	21 (11,0)	19 (10,6)	24 (9,5)	27 (10,1)
Bronchite	18 (9,4)	11 (6,1)	8 (3,2)	7 (2,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	17 (8,9)	14 (7,8)	22 (8,7)	22 (8,2)
Infection des voies urinaires	15 (7,9)	12 (6,7)	35 (13,8)	29 (10,9)
Sinusite	10 (5,2)	9 (5,0)	4 (1,6)	3 (1,1)
Gastro-entérite	5 (2,6)	3 (1,7)	7 (2,8)	7 (2,6)
Infection dentaire	5 (2,6)	3 (1,7)	2 (0,8)	2 (0,7)
Gastro-entérite virale	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,4)
Pharyngite	2 (1,0)	4 (2,2)	19 (7,5)	14 (5,2)
Infection virale	1 (0,5)	4 (2,2)	4 (1,6)	6 (2,2)

Classification par système et organe/Événement indésirable	Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la metformine		Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la sulfonylurée	
	Saxagliptine 5 mg n = 191	Placebo (n = 179)	Saxagliptine 5 mg n = 253	Placebo n = 267
Pharyngo-amygdalite	1 (0,5)	1 (0,6)	5 (2,0)	10 (3,7)
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux interventions</b>				
Lésion d'un membre	3 (1,6)	1 (0,6)	0	7 (2,6)
<b>Investigations</b>				
Élévation du taux sanguin de créatine	4 (2,1)	2 (1,1)	8 (3,2)	4 (1,5)
Alanine aminotransférase augmentée	1 (0,5)	4 (2,2)	4 (1,6)	3 (1,1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hypoglycémie <sup>c</sup>	17 (8,9)	18 (10,1)	50 (19,8)	49 (18,4)
Hypertriglycéridémie	6 (3,1)	2 (1,1)	9 (3,6)	5 (1,9)
Dyslipidémie	3 (1,6)	4 (2,2)	11 (4,3)	10 (3,7)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Arthralgie	16 (8,4)	9 (5,0)	17 (6,7)	20 (7,5)
Dorsalgie	15 (7,9)	16 (8,9)	16 (6,3)	17 (6,4)
Arthrose	8 (4,2)	4 (2,2)	2 (0,8)	7 (2,6)
Myalgie	6 (3,1)	4 (2,2)	6 (2,4)	5 (1,9)
Douleur dans les extrémités	6 (3,1)	13 (7,3)	12 (4,7)	18 (6,7)
Exostose	4 (2,1)	2 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,4)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (2,1)	9 (5,0)	4 (1,6)	9 (3,4)
Spasmes musculaires	3 (1,6)	4 (2,2)	3 (1,2)	4 (1,5)
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Céphalées	17 (8,9)	20 (11,2)	25 (9,9)	19 (7,1)
Étourdissements	8 (4,2)	9 (5,0)	3 (1,2)	11 (4,1)
Paresthésie	0	2 (1,1)	1 (0,4)	6 (2,2)
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Anxiété	8 (4,2)	5 (2,8)	5 (2,0)	4 (1,5)
Dépression	6 (3,1)	4 (2,2)	6 (2,4)	2 (0,7)
<b>Troubles du rein et des voies urinaires</b>				
Microalbuminurie	5 (2,6)	4 (2,2)	3 (1,2)	2 (0,7)
Lithiase rénale	4 (2,1)	3 (1,7)	0	4 (1,5)
Dysurie	0	4 (2,2)	5 (2,0)	7 (2,6)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Toux	7 (3,7)	9 (5,0)	14 (5,5)	16 (6,0)
Douleur pharyngolaryngée	5 (2,6)	3 (1,7)	3 (1,2)	4 (1,5)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Éruption cutanée	6 (3,1)	5 (2,8)	1 (0,4)	2 (0,7)

Classification par système et organe/Événement indésirable	Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la metformine		Nombre de patients (%) comme traitement d'appoint à la sulfonylurée	
	Saxagliptine 5 mg n = 191	Placebo (n = 179)	Saxagliptine 5 mg n = 253	Placebo n = 267
Alopécie	4 (2,1)	0	0	1 (0,4)
Prurit	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (0,8)	6 (2,2)
<b>Troubles vasculaires</b>				
Hypertension	9 (4,7)	12 (6,7)	21 (8,3)	13 (4,9)

<sup>a</sup> La durée moyenne d'exposition au médicament à l'étude à double insu, incluant l'exposition après l'instauration du traitement de secours, était de 75 semaines (écart-type = 34) dans le groupe saxagliptine à raison de 5 mg + metformine et de 68 semaines (écart-type = 35) dans le groupe placebo + metformine.

<sup>b</sup> La durée moyenne d'exposition au médicament à l'étude à double insu, incluant l'exposition après l'instauration du traitement de secours, était de 50 semaines (écart-type = 17) dans le groupe saxagliptine à raison de 5 mg + glyburide et de 48 semaines (écart-type = 17) dans le groupe placebo + glyburide à dose augmentée.

<sup>c</sup> « Hypoglycémie » comprend les événements d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

Des événements indésirables liés à l'éruption cutanée dans l'étude de traitement d'appoint à la metformine (prolongation à court et à long terme de 24 semaines) ont été signalés chez 4,2 % et 2,8 % des patients ayant reçu, respectivement, des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et un placebo. Dans l'étude de traitement d'appoint à la sulfonylurée (prolongation à court et à long terme de 24 semaines), des événements liés à l'éruption cutanée ont été signalés chez 1,6 % et 1,1 % des patients ayant reçu, respectivement, des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et un placebo.

Dans une analyse groupée des essais cliniques contrôlés par placebo de 24 semaines, des événements liés à l'hypersensibilité, tels que l'urticaire et l'œdème facial, ont été signalés chez 1,5 % et 0,4 % des patients ayant reçu respectivement des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et un placebo. Aucun de ces événements chez les patients ayant reçu des comprimés de saxagliptine n'a nécessité une hospitalisation ou n'a été signalé comme mettant la vie en danger par les chercheurs. Un patient traité avec les comprimés de saxagliptine dans cette analyse groupée a arrêté le traitement en raison d'une urticaire généralisée et d'un œdème facial.

Dans l'étude à court terme de 24 semaines sur le traitement d'appoint à la sulfonylurée (glyburide 7,5 mg), l'incidence globale d'hypoglycémie était plus élevée pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg par rapport au placebo (14,6 % contre 10,1 %). L'incidence des événements hypoglycémiques confirmés, définis comme des symptômes d'hypoglycémie accompagnés d'une glycémie capillaire  $\leq 2,8$  mmol/L, était similaire pour le groupe traité par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg (0,8 %) et le groupe placebo (0,7 %). Dans l'étude de prolongation à long terme de l'ajout à une sulfonylurée, l'incidence globale de l'hypoglycémie était similaire entre les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg (19,8 %) et la sulfonylurée à dose augmentée associée au placebo (19,8 % contre 18,4 %).

L'hypertension, comme événement indésirable, a été signalé chez davantage de patients sous comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide (8,3 %) que sous placebo plus glyburide (4,9 %) dans l'étude de traitement d'appoint à la sulfonylurée. L'analyse des valeurs moyennes de la pression artérielle systolique et diastolique n'a pas révélé de changements cliniquement significatifs.

Les réactions indésirables, signalées indépendamment de l'évaluation de la causalité, chez  $\geq 2$  % des patients traités soit par des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg, soit par un placebo comme traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) sont présentés dans le [Tableau 3](#).

**Tableau 3 : Réactions indésirables (indépendamment de l'évaluation de la causalité par le chercheur) dans l'étude de traitement d'appoint à l'insuline<sup>a</sup> (étude à court terme de 24 semaines et de prolongation à long terme) signalées chez  $\geq 2$  % des patients traités par saxagliptine à raison de 5 mg ou placebo**

Classification par système et organe Événement indésirable	Nombre de patients (%)	
	Traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) Saxagliptine 5 mg + insuline n = 304	Placebo + insuline n = 151
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	6 (2,0)	4 (2,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	14 (4,6)	7 (4,6)
Constipation	12 (3,9)	5 (3,3)
Douleurs abdominales	8 (2,6)	2 (1,3)
Gastrite	8 (2,6)	2 (1,3)
Nausées	5 (1,6)	5 (3,3)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
Œdème périphérique	9 (3,0)	5 (3,3)
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies urinaires	24 (7,9)	12 (7,9)
Rhinopharyngite	19 (6,3)	10 (6,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (6,3)	11 (7,3)
Bronchite	16 (5,3)	5 (3,3)
Pharyngite	11 (3,6)	8 (5,3)
Grippe	10 (3,3)	14 (9,3)
Cystite	8 (2,6)	3 (2,0)
Gastro-entérite	7 (2,3)	2 (1,3)
<b>Investigations</b>		
Élévation du taux sanguin de créatine	7 (2,3)	1 (0,7)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		

Classification par système et organe Événement indésirable	Nombre de patients (%) Traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine)	
	Saxagliptine 5 mg + insuline n = 304	Placebo + insuline n = 151
Hypoglycémie <sup>b</sup>	69 (22,7)	40 (26,5)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	13 (4,3)	5 (3,3)
Dorsalgie	10 (3,3)	6 (4,0)
Arthrose	7 (2,3)	0
Douleur dans les extrémités	7 (2,3)	10 (6,6)
Douleurs musculo-squelettiques	3 (1,0)	6 (4,0)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	18 (5,9)	6 (4,0)
Étourdissements	8 (2,6)	3 (2,0)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	7 (2,3)	6 (4,0)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	9 (3,0)	8 (5,3)
Crise hypertensive <sup>c</sup>	6 (2,0)	1 (0,7)

<sup>a</sup> La durée moyenne d'exposition au médicament à l'étude à double insu, y compris l'exposition après des changements de médicament à base d'insuline, était de 47 semaines (écart type = 13) pour la saxagliptine à raison de 5 mg plus insuline et de 47 semaines (écart type = 13) pour les groupes placebo plus insuline.

<sup>b</sup> « Hypoglycémie » comprend les événements d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

<sup>c</sup> Terme tel que signalé; les cas ne répondent pas à la définition médicalement acceptée de crise hypertensive.

Dans l'étude à court terme de 24 semaines sur le traitement d'appoint à l'insuline, l'incidence globale d'hypoglycémie signalée était de 18,4 % pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et de 19,9 % pour le placebo. L'incidence des événements hypoglycémiques confirmés, définis comme des symptômes d'hypoglycémie accompagnés d'une valeur de glycémie capillaire  $\leq 2,8$  mmol/L, était de 5,3 % pour le groupe traité par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg par rapport à 3,3 % pour le groupe placebo. Dans l'étude de prolongation à long terme de l'ajout à l'insuline, l'incidence globale de l'hypoglycémie était plus faible avec les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg (22,7 %) qu'avec le placebo (26,5 %) en association avec l'insuline, avec ou sans metformine.

Les réactions indésirables, signalées indépendamment de l'évaluation de la causalité, chez  $\geq 2$  % des patients traités soit par des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg, soit par un placebo comme traitement d'appoint à la metformine et une sulfonylurée sont présentés dans le [Tableau 4](#).

**Tableau 4 : Réactions indésirables (indépendamment de l'évaluation de la causalité par le chercheur) dans l'étude de traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée (SU)<sup>a</sup> (24 semaines) signalées chez  $\geq 2$  % des patients traités par saxagliptine à raison de 5 mg ou placebo**

Classification par système et organe/Événement indésirable	Nombre de patients (%) Traitement d'appoint à la metformine et SU	
	Saxagliptine à 5 mg + metformine + SU n = 129	Placebo + metformine + SU n = 128
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
Anémie	1 (0,8)	5 (3,9)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée	7 (5,4)	5 (3,9)
Flatulences	4 (3,1)	0
Gastrite	3 (2,3)	3 (2,3)
Nausées	2 (1,6)	4 (3,1)
Constipation	1 (0,8)	3 (2,3)
<b>Infections et infestations</b>		
Rhinopharyngite	8 (6,2)	12 (9,4)
Infection des voies respiratoires supérieures	6 (4,7)	6 (4,7)
Infection des voies urinaires	4 (3,1)	8 (6,3)
Pharyngite	0	3 (2,3)
Candidose orale	0	3 (2,3)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Hypoglycémie <sup>b</sup>	13 (10,1)	8 (6,3)
Dyslipidémie	5 (3,9)	7 (5,5)
Hyperglycémie	4 (3,1)	4 (3,1)
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Douleur dans les extrémités	2 (1,6)	4 (3,1)
Arthralgie	2 (1,6)	3 (2,3)
Dorsalgie	1 (0,8)	4 (3,1)
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	4 (3,1)	3 (2,3)
Étourdissements	3 (2,3)	2 (1,6)
Neuropathie périphérique	3 (2,3)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	0	3 (2,3)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		
Toux	4 (3,1)	1 (0,8)
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>		
Éruption cutanée	2 (1,6)	3 (2,3)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	7 (5,4)	2 (1,6)

<sup>a</sup> La durée moyenne d'exposition au médicament de l'étude à double insu était de 159 jours (écart type = 31) dans le groupe saxagliptine à raison de 5 mg et de 160 jours (écart type = 30) pour le groupe placebo.

<sup>b</sup> « Hypoglycémie » comprend les événements d'hypoglycémie et de diminution de la glycémie.

### Post-commercialisation, sécurité cardiovasculaire

L'essai SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction) était un essai sur les résultats CV mené auprès de 16 492 patients diabétiques de type 2 (HbA1c médiane = 7,6 %) (12 959 avec une maladie d'origine cardiovasculaire établie; 3 533 avec de multiples facteurs de risque uniquement) qui ont été randomisés pour recevoir de la saxagliptine (n = 8 280) ou un placebo (n = 8 212). La population étudiée comprenait également les personnes âgées de ≥ 65 ans (n = 8 561) et ≥ 75 ans (n = 2 330), présentant une insuffisance rénale normale ou légère (n = 13 916) ainsi qu'une insuffisance rénale modérée (n = 2 240) ou grave (n = 336). La durée moyenne de suivi des patients a été de 2 ans.

Le critère d'évaluation principal était un critère d'évaluation composite composé du délai jusqu'à la première apparition de l'un des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (MACI) suivants : Décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident ischémique cérébral non fatal.

L'essai a établi que la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le rapport de risque estimé comparant l'incidence du critère d'évaluation composite principal observé avec la saxagliptine à celle observée dans le groupe placebo était < 1,3. L'étude n'a pas démontré la supériorité de la saxagliptine par rapport au placebo lorsqu'elle est ajoutée au traitement de fond actuel, pour réduire le critère d'évaluation principal MACE (RR 1,00; IC à 95 % : 0,89, 1,12 %,  $p < 0,986$ ).

L'hospitalisation pour insuffisance cardiaque est survenue à un taux plus élevé dans le groupe saxagliptine (3,5 %) par rapport au groupe placebo (2,8 %) [RR = 1,27; (IC à 95 % 1,07, 1,51). Les sujets sous saxagliptine ayant des antécédents initiaux d'insuffisance cardiaque congestive, en particulier ceux qui présentaient également une insuffisance rénale et/ou un infarctus du myocarde, présentaient un risque absolu plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

### **8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Effets indésirables graves (signalés chez < 2 % des patients) et effets indésirables d'intérêt\* (signalés chez < 2 % des patients et chez au moins 2 patients), indépendamment de l'évaluation par le chercheur de la causalité et de la fréquence supérieure au placebo, dans les études de traitement d'appoint à la metformine, de traitement d'appoint à une sulfonylurée, de traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) (études de prolongation à court terme de 24 semaines et à long terme) et dans l'étude de traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée (24 semaines) :

**Affections hématologiques et du système lymphatique\*** : éosinophilie, lymphopénie, anémie ferriprive, anémie normochrome normocytaire,

**Troubles cardiaques\*** : maladie coronarienne, hypertrophie ventriculaire gauche, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc de branche gauche, insuffisance mitrale, ischémie myocardique, palpitations, extrasystoles ventriculaires, infarctus aigu du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire complet, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique

**Troubles gastro-intestinaux** : douleurs abdominales, diarrhée, masse des glandes salivaires, vomissements

**Affections hépatobiliaires** : cholécystite aiguë, cholécystite, hépatite

**Troubles du système immunitaire\*** : hypersensibilité, sarcoïdose

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

**Blessure, empoisonnement et complications procédurales** : accident de la route, fracture de la cheville, chute, lésion gastro-intestinale, hernie incisionnelle, lésion d'un membre, lacération cutanée

**Investigations\*** : augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la protéine C-réactive, anomalie de la repolarisation de l'électrocardiogramme, augmentation du cholestérol sanguin, augmentation de la pression artérielle, électrocardiogramme anormal, diminution du nombre de lymphocytes

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, arthrose

**Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et les polypes)** : syndrome myélodysplasique, cancer du pancréas, cancer du larynx

**Troubles du système nerveux** : altération de l'état de conscience, étourdissements

**Affections rénales et urinaires** : calcul urétéral, calcul urinaire, insuffisance rénale

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : hémoptysie, embolie pulmonaire

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané\*** : éruption cutanée, alopecie, dermatite atopique, hyperhidrose, éruption papuleuse, lésion cutanée, dermatite de contact, dermatite, peau sèche, dermatite séborrhéique, urticaire

**Interventions chirurgicales et médicales** : stérilisation

\* Les classes de systèmes d'organes ont été considérées comme intéressantes en fonction du profil des événements indésirables de la classe de médicaments inhibiteurs de la DPP-4, des données non cliniques sur la saxagliptine, ainsi que de la population de patients.

#### **8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**

##### Numération absolue des lymphocytes

Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes reliée à la dose administrée a été constatée avec les comprimés de saxagliptine. À partir d'un nombre absolu de lymphocytes de base d'environ 2 200 cellules/mcL, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/mcL par rapport au placebo a été observée lors d'une analyse groupée des études cliniques contrôlées par placebo. La proportion de patients chez qui le nombre de lymphocytes était  $\leq 750$  cellules/mcL était de 1,5 % dans le groupe recevant les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et de 0,4 % dans le groupe

placebo. La diminution du nombre de lymphocytes n'a pas été associée à des effets indésirables cliniquement pertinents. En cas d'indication sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet des comprimés de saxagliptine sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., virus de l'immunodéficience humaine) n'est pas connu.

### Plaquettes

Les comprimés de saxagliptine n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif ou constant sur la numération plaquettaire lors des essais cliniques contrôlés à double insu sur l'innocuité et l'efficacité. Lors de l'essai avec traitement d'appoint à l'insuline, il y a eu une diminution de -2,6 % par rapport à la valeur initiale du nombre de plaquettes dans le groupe saxagliptine, contre une diminution de -0,1 % dans le groupe placebo. Un événement de thrombocytopenie, compatible avec un diagnostic de purpura thrombocytopenique idiopathique, a été observé dans le programme clinique. La relation entre cet événement et les comprimés de saxagliptine n'est pas connue.

### Numération des globules blancs et rouges urinaires

Lors de l'essai avec traitement d'appoint à l'insuline, il y avait un pourcentage plus élevé de patients sous saxagliptine, par rapport aux patients sous placebo, qui présentaient des numérations marquées de globules rouges urinaires (15,1 % saxagliptine contre 3,2 % placebo) et de globules blancs urinaires (30,4 % contre 18,9 %). Aucune anomalie constante des analyses d'urine n'a été observée dans l'ensemble du programme clinique sur la saxagliptine. Aucun déséquilibre n'a été observé pour l'URBC ou l'UWBC dans l'analyse groupée des études de phase II/III.

## **8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation**

D'autres réactions indésirables ont été signalées utilisation, après la commercialisation, des comprimés de saxagliptine. Étant donné que ces effets sont signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est généralement pas possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : purpura thrombopénique idiopathique

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

**Affections du système immunitaire** : Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, œdème de Quincke, éruption cutanée, urticaire et affections cutanées exfoliatives, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (voir [2 Contre-indications](#) et [Sensibilité/Résistance](#))

**Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgies graves et invalidantes (voir [Appareil musculosquelettique](#)), rhabdomyolyse.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : pemphigoïde bulleuse (voir [Appareil cutané](#))

## **9. Interactions médicamenteuses**

### **9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses**

Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le P450 3A4/5 (CYP3A4/5).

Lors des études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite pharmacologiquement actif n'ont ni inhibé ni induit le CYP3A4. En outre, lors des études *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite pharmacologiquement actif n'ont ni inhibé les CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, ni induit les CYP1A2, 2B6, 2C9. Par conséquent, il est peu probable que la saxagliptine modifie la clairance métabolique des médicaments co-administrés qui sont métabolisés par ces enzymes. La saxagliptine n'est ni un inhibiteur significatif de la P-glycoprotéine (P-gp) ni un inducteur de la P-gp, et il est peu probable qu'elle entraîne des interactions avec les médicaments qui utilisent ces voies.

La liaison protéique *in vitro* de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est inférieure aux taux mesurables. Ainsi, la liaison aux protéines n'aurait pas d'influence significative sur la pharmacocinétique de la saxagliptine ou d'autres médicaments.

### 9.3. Interactions médicament-comportement

#### Effets du tabagisme, de l'alcool et de l'alimentation

Les effets du tabagisme, du régime alimentaire et de la consommation d'alcool sur la pharmacocinétique des comprimés de saxagliptine. Les effets mentionnés sous leur nom courant n'ont pas été spécifiquement étudiés

### 9.4. Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le [Tableau 5](#) ci-dessous repose sur des études ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction.

#### Effet d'autres médicaments sur la saxagliptine

Lors des études menées sur des sujets en bonne santé comme décrit ci-dessous, la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite n'a pas été significativement modifiée par la metformine, le glyburide, la pioglitazone, la digoxine, la simvastatine, le diltiazem, le kétoconazole, l'oméprazole, l'association hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium + siméthicone ou la famotidine. Il est peu probable que ces médicaments entraînent une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN.

#### Effet de la saxagliptine sur d'autres médicaments

Lors des études menées sur des sujets en bonne santé, comme décrit ci-dessous, la saxagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la pioglitazone, de la digoxine, de la simvastatine, du diltiazem, du kétoconazole ou d'un contraceptif oral combiné œstrogène/progestatif. Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec ces médicaments.

**Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
<b>Effet d'autres médicaments sur APO-SAXAGLIPTIN</b>			

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs du CYP3A4/5 (autres que la rifampicine, par exemple la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital et la phénytoïne)	T	L'administration concomitante de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 n'a pas été étudiée et peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de saxagliptine et une augmentation de la concentration de son principal métabolite.	Le contrôle glycémique doit être soigneusement évalué lorsque la saxagliptine est utilisée en concomitance avec un puissant inducteur du CYP3A4.
Metformine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de metformine (1 000 mg) a diminué la C <sub>max</sub> de la saxagliptine de 21 %; cependant, l'ASC est demeurée inchangée.	Il est peu probable que la metformine entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. On ne s'attend pas à des interactions significatives de l'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres substrats de l'OCT-1 et de l'OCT-2.
Glyburide	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de glyburide (5 mg), un substrat du CYP2C9, n'a pas affecté la pharmacocinétique de la saxagliptine.	Il est peu probable que le glyburide entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres substrats du CYP2C9 n'est attendue.
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de pioglitazone (45 mg), un substrat du CYP2C8 (majeur) et du CYP3A4 (mineur), n'a pas modifié la pharmacocinétique de la saxagliptine.	Il est peu probable que la pioglitazone entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres substrats du CYP2C8 n'est attendue.
Digoxine	EC	L'administration concomitante de plusieurs	Il est peu probable que la digoxine entraîne une

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		doses quotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la P-gp, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la saxagliptine.	interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. On ne s'attend pas à des interactions significatives de l'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres substrats de la P-gp.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP3A4/5, a augmenté la $C_{max}$ de la saxagliptine de 21 %; cependant, l'ASC de la saxagliptine est restée inchangée.	Il est peu probable que la simvastatine entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres substrats du CYP3A4/5 n'est attendue.
Diltiazem	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de diltiazem (formulation à action prolongée de 360 mg à l'état d'équilibre), un inhibiteur modéré du CYP3A4/5, a augmenté la $C_{max}$ et l'ASC de la saxagliptine de 63 % et 109 %, respectivement. Cette coadministration a également été associée à des diminutions de 44 % et 34 % des valeurs de $C_{max}$ et d'ASC(INF), respectivement, de son principal métabolite.	Il est peu probable que le diltiazem entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres inhibiteurs modérés du CYP3A4/5 n'est attendue.
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de kétoconazole (200 mg toutes les 12 heures à l'état d'équilibre), un puissant inhibiteur du CYP3A4/5 et de la P-gp, a	Aucun ajustement posologique du kétoconazole n'est recommandé en cas de co-administration avec la saxagliptine.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		<p>augmenté la <math>C_{max}</math> et l'ASC de la saxagliptine de 62 % et 145 % respectivement. Cette coadministration a également été associée à des diminutions de 95 % et 88 % des valeurs de <math>C_{max}</math> et d'ASC(INF), respectivement, de son principal métabolite.</p> <p>Après coadministration d'une dose unique de saxagliptine à 20 fois la dose recommandée (100 mg) avec du kétoconazole, des symptômes pseudo-grippaux transitoires et une diminution transitoire du nombre absolu de lymphocytes ont été observés. De plus, des diminutions transitoires du nombre absolu de lymphocytes ont été observées sans aucun symptôme pseudo-grippal après la coadministration d'une dose unique de saxagliptine à 4 fois la dose recommandée (20 mg) avec du kétoconazole.</p>	
Rifampine/Rifampicine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (5 mg) avec la rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4/5 et de la P-gp (600 mg une fois par jour à l'état d'équilibre), a diminué la $C_{max}$ et l'ASC de la saxagliptine de 53 % et 76 %, respectivement. Il y a eu une augmentation	Le contrôle glycémique doit être soigneusement évalué lorsque la saxagliptine est utilisée en concomitance avec la rifampicine (voir <a href="#">Utilisation avec des inducteurs puissants du CYP3A4</a> ).

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		<p>correspondante de la <math>C_{max}</math> (39 %) mais aucun changement significatif de l'ASC plasmatique du métabolite actif.</p> <p>Il n'y a eu aucun changement dans l'inhibition maximale de la DPP-4 (%Imax) et seulement une diminution de 6 % de l'aire moyenne sous la courbe du temps d'effet pour l'inhibition de la DPP-4 (ASCE) sur une période de 24 heures (l'intervalle de dosage pour la saxagliptine) lorsque la saxagliptine était co-administrée avec la rifampicine; cependant, une demi-vie d'inhibition de la DPP-4 plus courte a été observée pendant la période de co-administration de la rifampicine (25,9 heures pour la saxagliptine seule contre 14,5 heures pour la saxagliptine plus rifampicine).</p>	
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et d'oméprazole (40 mg), un substrat du CYP2C19 (majeur) et du CYP3A4, un inhibiteur du CYP2C19 et un inducteur du MRP-3, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la saxagliptine.	Il est peu probable que l'oméprazole entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN avec d'autres inhibiteurs du CYP2C19 ou inducteurs du MRP-3 n'est attendue.
Hydroxyde d'aluminium + hydroxyde de magnésium + siméthicone	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et d'un liquide	On ne s'attend pas à des interactions significatives d'APO-SAXAGLIPTIN avec des formulations

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		contenant de l'hydroxyde d'aluminium (2 400 mg), de l'hydroxyde de magnésium (2 400 mg) et de la siméthicone (240 mg) a diminué la C <sub>max</sub> de la saxagliptine de 26 %; cependant, l'ASC de la saxagliptine est restée inchangée.	antiacides et antigaz de ce type.
Famotidine	EC	L'administration d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) trois heures après une dose unique de famotidine (40 mg), un inhibiteur de hOCT-1, hOCT-2 et hOCT-3, a augmenté la C <sub>max</sub> de la saxagliptine de 14 %; cependant, l'ASC de la saxagliptine est restée inchangée.	Il est peu probable que la famotidine entraîne une interaction cliniquement significative avec APO-SAXAGLIPTIN. Aucune interaction significative d'APO-SAXAGLIPTIN n'est attendue avec d'autres inhibiteurs de hOCT-1, hOCT-2 et hOCT-3.
<b>Effet d'APO-SAXAGLIPTIN sur d'autres médicaments</b>			
Metformine	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de metformine (1 000 mg), un substrat de l'OCT-1 et de l'OCT-2, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la metformine chez les sujets en bonne santé.	Il est peu probable que l'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec la metformine. APO-SAXAGLIPTIN n'est pas un inhibiteur du transport médié par OCT-1 et OCT-2.
Glyburide	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de glyburide (5 mg), un substrat du CYP2C9, a augmenté la C <sub>max</sub> plasmatique du glyburide de 16 %; cependant, l'ASC du glyburide est restée inchangée.	Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec le glyburide. APO-SAXAGLIPTIN n'inhibe pas de manière significative le métabolisme médié par le CYP2C9.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
Pioglitazone	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de pioglitazone (45 mg), un substrat du CYP2C8, a augmenté la $C_{max}$ plasmatique de la pioglitazone de 14 %; cependant, l'ASC de la pioglitazone est restée inchangée.	Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec la pioglitazone. APO-SAXAGLIPTIN n'inhibe pas et n'induit pas de manière significative le métabolisme médié par le CYP2C8.
Digoxine	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de digoxine (0,25 mg), un substrat de la P-gp, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine.	Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec la digoxine. APO-SAXAGLIPTIN n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du transport médié par la P-gp.
Simvastatine	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP3A4/5, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la simvastatine.	Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec la simvastatine. APO-SAXAGLIPTIN n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du métabolisme médié par le CYP3A4/5.
Diltiazem	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (10 mg) et de diltiazem (formulation à action prolongée de 360 mg à l'état d'équilibre), un inhibiteur modéré du CYP3A4/5, a augmenté la $C_{max}$ plasmatique du diltiazem de 16 %; cependant, l'ASC du	Il est peu probable qu'APO-SAXAGLIPTIN entraîne une interaction cliniquement significative avec le diltiazem.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		diltiazem est restée inchangée.	
Kétoconazole	EC	L'administration concomitante d'une dose unique de saxagliptine (100 mg) et de doses multiples de kétoconazole (200 mg toutes les 12 heures à l'état d'équilibre), un puissant inhibiteur du CYP3A4/5 et de la P-gp, a diminué les moyennes géométriques de la C <sub>max</sub> et de l'ASC(INF) du kétoconazole de 16 % et de 13 % respectivement, par rapport à celles observées après l'administration de 200 mg de kétoconazole seul, toutes les 12 heures.	Aucun ajustement posologique du kétoconazole n'est recommandé en cas de co-administration avec la saxagliptine.
Contraceptifs oraux	EC	L'administration concomitante de doses quotidiennes multiples de saxagliptine (5 mg) et d'un contraceptif oral combiné monophasique contenant 0,035 mg d'éthinylestradiol/0,250 mg de norgestimate pendant 21 jours n'a pas modifié la pharmacocinétique à l'état d'équilibre du principal composant œstrogénique actif, l'éthinylestradiol, ou du principal composant progestatif actif, la norelgestromine. L'ASC plasmatique du norgestrel, un métabolite actif de la norelgestromine, a été augmentée de 13 % et la C <sub>max</sub> plasmatique du norgestrel a été augmentée de 17 %. Cette faible variation de	On ne s'attend pas à ce que la saxagliptine modifie de manière significative la pharmacocinétique d'un contraceptif oral combiné œstrogène/progestatif.

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source de données	Effet	Commentaire clinique
		l'ASC et de la C <sub>max</sub> du norgestrel n'est pas considérée comme cliniquement significative.	

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

### 9.5. Interactions médicament-aliment

APO-SAXAGLIPTIN peut être pris avec ou sans nourriture. Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments. Le jus de pamplemousse étant un faible inhibiteur du métabolisme de la paroi intestinale du CYP3A4, il peut entraîner de modestes augmentations des taux plasmatiques de saxagliptine.

### 9.6. Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10. Pharmacologie clinique

### 10.1. Mode d'action

La saxagliptine et son principal métabolite sont des inhibiteurs puissants, sélectifs, réversibles et compétitifs de la DPP-4. La saxagliptine démontre une sélectivité pour la DPP-4 par rapport aux autres enzymes DPP, notamment la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine et son principal métabolite ont une liaison prolongée au site actif de la DPP-4, prolongeant ainsi son inhibition de la DPP-4, mais n'ont pas de durée de liaison prolongée à d'autres enzymes, notamment la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine exerce son action chez les patients atteints de diabète de type 2 en ralentissant l'inactivation des hormones incrélines, notamment le glucagon-like peptide-1 (GLP-1). La concentration de l'hormone incréline GLP-1 active (intacte) est augmentée. La saxagliptine était un puissant inhibiteur de l'activité DPP de la surface cellulaire des cellules T dans les tests cellulaires, mais n'a pas inhibé l'activation des cellules T *in vitro* ou *in vivo*.

Les hormones incrélines sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs concentrations augmentent en réponse à un repas. Ces hormones sont rapidement inactivées par l'enzyme DPP-4. Les incrélines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose dans le sang sont élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, ce qui entraîne une réduction de la production hépatique de glucose.

La concentration de GLP-1 est réduite chez les patients atteints de diabète de type 2, mais la saxagliptine augmente la concentration active de GLP-1. En augmentant la concentration active de GLP-1, la saxagliptine augmente la libération d'insuline postprandiale et diminue les concentrations postprandiales de glucagon dans la circulation de manière glucose-dépendante. Chez les patients atteints de diabète de type 2 avec hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon pourraient entraîner une diminution du taux d'hémoglobine A1C (HbA1c) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie après les repas.

## 10.2. Pharmacodynamie

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'administration de comprimés de saxagliptine a entraîné une inhibition dose-dépendante de l'activité enzymatique DPP-4 pendant une période de 24 heures. Après une charge orale de glucose ou un repas, cette inhibition de la DPP-4 a entraîné une augmentation de 2 à 3 fois des taux circulants de GLP-1 actif, une diminution des concentrations de glucagon postprandiales et une augmentation de la réactivité des cellules bêta dépendantes du glucose avec des concentrations postprandiales plus élevées d'insuline et de peptide C. L'augmentation de l'insuline et la diminution du glucagon étaient associées à des concentrations de glucose à jeun plus faibles et à une excursion de glucose réduite après une charge orale de glucose ou un repas.

La saxagliptine, administrée par voie orale, a démontré une inhibition dose-dépendante de la DPP-4 dans des essais *ex vivo* chez le rat, le chien et le singe cynomolgus. Dans des études *in vivo* aiguës, la saxagliptine a augmenté les concentrations de GLP-1 intact en réponse à un repas chez des rats maigres (effet maximal à 1 mg/kg). La saxagliptine a également augmenté l'insuline plasmatique et diminué la glycémie plasmatique après un test de tolérance au glucose par voie orale chez des modèles de rongeurs animaux obèses résistants à l'insuline et diabétiques (plage d'effet maximale de 0,4 à 1,3 mg/kg). Lors des études de dosage chronique utilisant le modèle de rat ZDF progressivement diabétique, la saxagliptine (4 mg/kg/jour) a retardé le développement de l'hyperglycémie à jeun et les résultats des tests de tolérance au glucose par voie orale ont montré une homéostasie du glucose significativement améliorée. Ces résultats sont cohérents avec le mécanisme d'action de la saxagliptine et ses effets en tant qu'agent antihyperglycémiant.

**Électrophysiologie cardiaque :** Lors d'une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, croisée à 4 voies, avec comparateur actif, 40 sujets en bonne santé ont reçu de la saxagliptine 40 mg (8 fois la dose recommandée), de la saxagliptine 10 mg (2 fois la dose recommandée) ou un placebo une fois par jour pendant 4 jours, ou une dose unique de moxifloxacine 400 mg comme contrôle positif. Les traitements par saxagliptine 10 mg et 40 mg n'ont pas été associés à un allongement des intervalles QTc, QRS ou PR. Dans le traitement par saxagliptine 10 mg, une augmentation significative de la fréquence cardiaque a été observée à 0,5, 1, 1,5, 4 et 12 h après l'administration, avec une augmentation moyenne maximale corrigée par le placebo et par la valeur initiale de 3,75 (90 % 1,55, 5,95) battements par minute à 0,5 h après l'administration, alors que la variation corrigée par la valeur initiale du traitement par placebo à ce moment était de -1,4 (IC à 90 % -3,0, 0,1) battements par minute. Des augmentations significatives de la fréquence cardiaque ont également été observées dans le traitement par saxagliptine 40 mg à 0,5, 4 et 12 heures après l'administration, avec une augmentation moyenne maximale corrigée par le placebo et par la valeur initiale de 4,5 (IC à 90 % 2,23, 6,82) battements par minute à 4 heures après l'administration de la dose alors que la variation corrigée par la valeur initiale du traitement par

placebo à ce moment était de -3,3 (IC à 90 % -5,0, -1,6) battements par minute. L'effet de la dose recommandée de 5 mg n'a pas été étudié dans cette étude.

### 10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la saxagliptine a été largement caractérisée chez des sujets en bonne santé et des patients atteints de diabète de type 2 ([Tableau 6](#)).

**Tableau 6 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la saxagliptine chez des sujets en bonne santé**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub></b> <b>(h)</b>	<b>ASC</b> <b>ng·h/mL</b>	<b>Clairance rénale</b> <b>(mL/min)</b>
Dose orale unique (5 mg), moyenne	24	2,5	78	230

La saxagliptine a été rapidement absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales de saxagliptine (C<sub>max</sub>) étant généralement atteintes dans les deux heures suivant l'administration à jeun. Les valeurs de C<sub>max</sub> et d'ASC ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine. Après une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets en bonne santé, les valeurs moyennes de l'ASC(INF) plasmatique de la saxagliptine et de son principal métabolite étaient respectivement de 78 ng·h/mL et de 214 ng·h/mL. Les valeurs plasmatiques C<sub>max</sub> correspondantes étaient respectivement de 24 ng/mL et 47 ng/mL. Les coefficients de variation intra-sujets pour la C<sub>max</sub> et l'ASC de la saxagliptine étaient inférieurs à 12 %.

Après une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à des sujets en bonne santé, la demi-vie terminale plasmatique moyenne (t<sub>1/2</sub>) de la saxagliptine était de 2,5 heures et la valeur moyenne de t<sub>1/2</sub> pour l'inhibition plasmatique de la DPP-4 était de 26,9 heures. L'inhibition de l'activité plasmatique de la DPP-4 par la saxagliptine se produit pendant au moins 24 heures après l'administration orale de comprimés de saxagliptine. Aucune accumulation notable n'a été observée avec des doses répétées une fois par jour, quel que soit le niveau de dose. Aucune dépendance à la dose et au temps n'a été observée dans la clairance de la saxagliptine et de son principal métabolite sur 14 jours d'administration quotidienne unique de saxagliptine à des doses allant de 2,5 mg à 400 mg. Les résultats de la modélisation de l'exposition basée sur la population suggèrent que la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite était similaire chez les sujets en bonne santé et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les valeurs de C<sub>max</sub> et d'ASC du principal métabolite de la saxagliptine ont augmenté proportionnellement à l'augmentation de la dose de saxagliptine. Après administration de doses orales uniques de 2,5 mg à 400 mg de saxagliptine à jeun ou après avoir mangé, les valeurs moyennes de l'ASC pour le métabolite principal étaient 2 à 7 fois plus élevées que les expositions à la saxagliptine mère sur une base molaire. Après une dose orale unique de 5 mg de saxagliptine à jeun, la valeur moyenne de la demi-vie terminale (t<sub>1/2</sub>) du métabolite principal était de 3,1 heures et aucune accumulation appréciable n'a été observée lors d'une administration répétée une fois par jour à n'importe quelle dose.

**Absorption** : Les comprimés de saxagliptine peuvent être pris avec ou sans nourriture. La quantité de saxagliptine absorbée après une dose orale est d'au moins 75 %. L'alimentation a eu des effets relativement modestes sur la pharmacocinétique de la saxagliptine chez les sujets en bonne santé. L'administration avec un repas riche en graisses n'a entraîné aucune modification de la  $C_{max}$  de la saxagliptine et une augmentation de 27 % de l'ASC par rapport à l'état à jeun. Le temps nécessaire à la saxagliptine pour atteindre la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) a été augmenté d'environ 0,5 heure avec de la nourriture par rapport à l'état de jeûne. Ces changements n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs.

**Distribution** : La liaison protéique *in vitro* de la saxagliptine et de son principal métabolite dans le sérum humain est inférieure aux taux mesurables. Ainsi, les changements au niveau des taux de protéines sanguines dans divers états pathologiques (par exemple, insuffisance rénale ou hépatique) ne devraient pas modifier la disposition de la saxagliptine.

**Métabolisme** : Le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par le cytochrome P450 3A4/5 (CYP3A4/5). Le principal métabolite de la saxagliptine est également un inhibiteur sélectif, réversible et compétitif de la DPP-4, deux fois moins puissant que la saxagliptine.

**Élimination** : La saxagliptine est éliminée par les voies rénale et hépatique. Après une dose unique de 50 mg de  $^{14}C$ -saxagliptine, 24 %, 36 % et 75 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de saxagliptine, son principal métabolite, et de radioactivité totale, respectivement. La clairance rénale moyenne de la saxagliptine (~230 mL/min) était supérieure au débit de filtration glomérulaire moyen estimé (~120 mL/min), suggérant une certaine excrétion rénale active. Pour le métabolite principal, les valeurs de clairance rénale étaient comparables au taux de filtration glomérulaire estimé. Au total, 22 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les selles, ce qui représente la fraction de la dose de saxagliptine excrétée dans la bile et/ou le médicament non absorbé par le tractus gastro-intestinal.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents** : La pharmacocinétique dans la population pédiatrique n'a pas été étudiée. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.
- **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge seul. Les sujets âgés (65 à 80 ans) présentaient des valeurs de  $C_{max}$  moyenne géométrique et d'ASC moyenne géométrique respectivement 23 % et 59 % plus élevées pour la saxagliptine parente que les sujets jeunes (18 à 40 ans). Les différences dans la pharmacocinétique des principaux métabolites entre les sujets âgés et les sujets jeunes reflètent généralement les différences observées dans la pharmacocinétique mère de la saxagliptine. La différence entre la pharmacocinétique de la saxagliptine et du principal métabolite chez les sujets jeunes et âgés est probablement due à de multiples facteurs, notamment une diminution de la fonction rénale et de la capacité métabolique avec l'âge.
- **Sexe** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe. Aucune différence n'a été observée dans la pharmacocinétique de la saxagliptine entre les hommes et les femmes. Comparativement aux hommes, les femmes présentaient des valeurs d'exposition

environ 25 % plus élevées pour le métabolite principal que les hommes, mais la pertinence clinique de cette différence est inconnue.

- **Origine ethnique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'origine ethnique seule. Une analyse de modélisation de l'exposition a comparé la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez 309 sujets blancs avec 105 sujets non blancs (constitués de 6 groupes raciaux). Aucune différence significative dans la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite n'a été détectée entre ces deux populations.
- **Insuffisance hépatique** : Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique (Child-Pugh de classes A, B et C), la  $C_{max}$  moyenne et l'ASC de la saxagliptine étaient respectivement jusqu'à 8 % et 77 % plus élevées que celles des témoins en bonne santé appariés après l'administration d'une dose unique de 10 mg de saxagliptine. La  $C_{max}$  et l'ASC correspondantes du métabolite principal étaient respectivement jusqu'à 59 % et 33 % inférieures à celles des témoins en bonne santé appariés. L'utilisation en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère n'est pas recommandée.
- **Insuffisance rénale** : Une étude ouverte à dose unique a été menée pour évaluer la pharmacocinétique de la saxagliptine (dose de 10 mg) chez des sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique par rapport à des sujets ayant une fonction rénale normale.

Chez les sujets avec un DFGe d'environ  $\geq 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> selon l'équation MDRD eGFR, les augmentations des valeurs de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite n'étaient pas cliniquement pertinentes. Un ajustement posologique n'est pas recommandé chez ces patients.

Chez les sujets atteints d'insuffisance rénale avec un DFGe d'environ  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, les valeurs de l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite étaient respectivement plus de 2,1 et 4,5 fois plus élevées que les valeurs de l'ASC chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La dose de comprimés de saxagliptine doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec un DFGe d'environ  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- **Obésité** : Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC).

## 11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C.

Conservez le produit dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques. Les médicaments non utilisés ne doivent être jetés ni aux ordures, ni à l'égout.

## Partie 2 : Renseignements scientifiques

### 13. Renseignements pharmaceutiques

#### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune de la ou des substances médicamenteuses :**

chlorhydrate de saxagliptine

**Nom chimique :**

Chlorhydrate de (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]déc-1-yl)acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

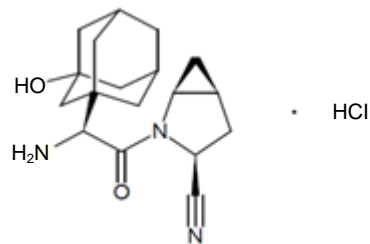
ou,

Chlorhydrate de (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxyadamantan-1-yl)acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

**Formule moléculaire et masse moléculaire :**

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·HCl et 351,87 g/mol

**Formule développée :**



**Propriétés physicochimiques :**

Poudre blanche à blanc cassé (pour le chlorhydrate de saxagliptine avec du mannitol coprécipité à 20 %). Le chlorhydrate de saxagliptine avec du mannitol coprécipité à 20 % est soluble dans l'eau, le diméthyl formamide et le diméthylsulfoxyde, et il est légèrement soluble dans le méthanol.

**pKa** = 7,3.

**pH** - 4,34 pour une solution aqueuse à 1 % p/v,

4,57 pour une suspension aqueuse à 1 % p/v de chlorhydrate de saxagliptine avec du mannitol coprécipité à 20 %

## 14. Études cliniques

### 14.1. Essais cliniques par indication

#### Traitement d'appoint combiné avec la metformine

**Tableau 7 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le traitement d'association avec la metformine**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n) par groupe de traitement	Âge (écart)	Sexe
CV181014	Phase III, multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Metformine en ouvert (1 500 à 2 500 mg) plus saxagliptine à raison de 5 mg ou placebo  Orale, 24 semaines	saxagliptine à raison de 5 mg n = 191 ≥ 65 ans n = 32 ≥ 75 ans n = 2  Placebo n = 179 ≥ 65 ans n = 26 ≥ 75 ans n = 3	26 à 76 ans	54/46

#### Résultats de l'étude

Au total, 743 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cette étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines, pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de saxagliptine en association avec la metformine chez les patients présentant un contrôle glycémique inadéquat ( $A1C \geq 7\%$  et  $\leq 10\%$ ) sous metformine seule. Les patients devaient prendre une dose stable de metformine (1 500 mg à 2 550 mg par jour) pendant au moins 8 semaines pour être inscrits à cette étude.

Les patients répondant aux critères d'admissibilité ont été inscrits à une période de rodage en simple insu de deux semaines, comprenant un régime alimentaire et un placebo d'exercice, au cours de laquelle les patients ont reçu de la metformine à leur dose pré-étude, jusqu'à 2 500 mg par jour pendant toute la durée de l'étude. Après la période de rodage, les patients admissibles ont été randomisés pour recevoir 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de comprimés de saxagliptine ou un placebo en plus de leur dose actuelle de metformine en ouvert. Les patients qui n'ont pas atteint des objectifs glycémiques spécifiques au cours de l'étude ont été traités par un traitement de secours à base de pioglitazone, ajouté à un placebo ou à des comprimés de saxagliptine plus metformine. Les titrations de dose de comprimés de saxagliptine et de metformine n'étaient pas autorisées dans cette étude.

En association avec la metformine, les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ont apporté des améliorations significatives au niveau de l'A1C, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-partum par rapport au groupe placebo plus metformine ([Tableau 8](#)).

**Tableau 8 : Paramètres glycémiques à la semaine 24 dans une étude contrôlée par placebo sur la saxagliptine en association avec la metformine<sup>§</sup>**

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + metformine	Placebo + metformine
<b>A1C (%)</b>	<b>n = 186</b>	<b>n = 175</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,1	8,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,7	0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-0,8 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,0, -0,6)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'A1C < 7 %	44 % <sup>a</sup> (81/186)	17% (29/175)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 187</b>	<b>n = 176</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,9	9,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,2	0,07
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-1,3 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,7, -0,9)	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>n = 155</b>	<b>n = 135</b>
Valeurs initiales (moyenne)	16,4	16,4
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-3,2	-1,0
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-2,2 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,1, -1,3)	
<b>ASC du PPG sur 3 heures (mmol*min/L)</b>	<b>n = 146</b>	<b>n = 131</b>
Valeurs initiales (moyenne)	2721	2631
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-532	-183
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>‡</sup> )	-349 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-478, -221)	

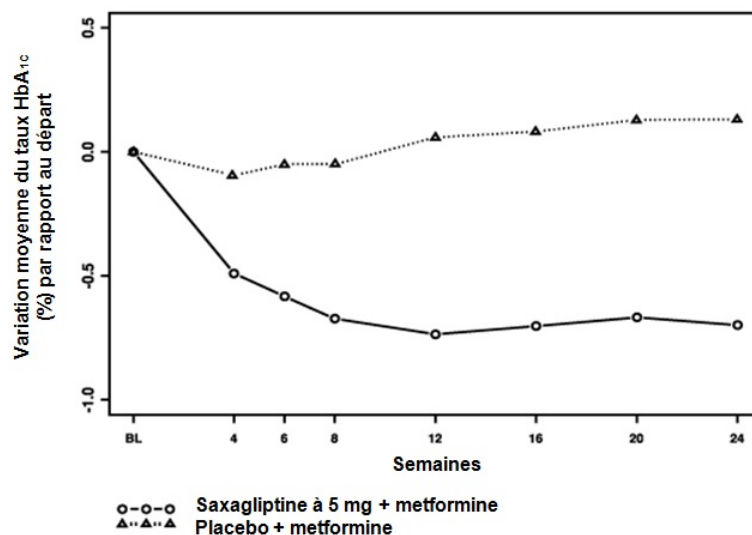
<sup>§</sup> Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le traitement de secours par pioglitazone.

<sup>‡</sup> Moyenne des moindres carrés ajustée à la valeur de référence.

<sup>a</sup> valeur de  $p < 0,0001$  par rapport au placebo

Le pourcentage moyen de variation par rapport à la valeur initiale de l'A1C sur la période de 24 semaines est indiqué dans la Figure 1. La proportion de patients atteignant un taux d'A1C < 7 % (quelle que soit la valeur initiale) était significativement plus élevée dans les groupes traités par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine (43,5 %) par rapport au groupe placebo plus metformine (16,6 %). Des réductions significatives du taux de PPG sur 2 heures après un test standard de tolérance au glucose par voie orale ont été observées dans le groupe de traitement par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine (-3,2 mmol/L) par rapport à -1,0 mmol/L dans le groupe placebo plus metformine. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque de contrôle glycémique ou ayant été secourus pour avoir satisfait à des critères glycémiques prédéfinis était plus élevée dans le groupe placebo plus metformine (27 %) que dans le groupe comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine (13 %). Un taux initial d'A1C plus élevé a été associé à une variation moyenne ajustée plus importante par rapport au taux initial de l'A1C avec les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg. L'effet des comprimés de saxagliptine sur les paramètres lipidiques dans cette étude était similaire à celui du placebo. Des changements similaires du poids corporel ont été observés chez les patients ayant reçu des comprimés de saxagliptine et un traitement placebo (-0,9 kg et -0,9 kg, respectivement).

**Figure 1 : Variation moyenne de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur initiale dans une étude contrôlée par placebo portant sur la saxagliptine en association avec la metformine \***



\* Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le traitement de secours par pioglitazone. Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (LOCF).

#### Prolongation d'étude contrôlée à long terme

Les patients qui ont effectué toutes les visites au cours de la période initiale de l'étude de 24 semaines sans avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie étaient admissibles pour participer à une étude de prolongation à long terme et à double insu contrôlée. Parmi les patients ayant commencé le traitement de 24 semaines, 162 (84,8 %) et 149 (83,2 %) patients prenaient respectivement des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine et un placebo plus metformine. Les patients ayant reçu des comprimés de saxagliptine

au cours de la période initiale de 24 semaines de l'étude ont conservé la même dose de comprimés de saxagliptine au cours de la prolongation à long terme. Le traitement par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine a été associé à une réduction plus importante de l'A1C que dans le groupe placebo plus metformine, et l'effet par rapport au placebo a été maintenu à la semaine 50 et à la semaine 102 par rapport au placebo. La variation de l'A1C pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine (n = 100 observés, n = 187 LOCF) par rapport au placebo plus metformine (n = 59 observés, n = 175 LOCF) était de -0,7 % à la semaine 50. La variation de l'A1C pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus metformine (n = 31 observés, n = 184 LOCF) par rapport au placebo plus metformine (n = 15 observés, n = 172 LOCF) était de -0,7 % à la semaine 102.

### Traitement d'appoint combiné avec la sulfonylurée

**Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur la thérapie combinée d'appoint avec une sulfonylurée**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n) par groupe de traitement	Âge (écart)	Sexe
CV181040	Phase III, multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Glyburide 7,5 mg plus saxagliptine 5 mg en ouvert  ou, glyburide en ouvert 7,5 mg plus glyburide à double insu 2,5 mg (dose quotidienne totale de 10 mg titrable à 15 mg) plus placebo Orale, 24 semaines	saxagliptine à raison de 5 mg, n = 253 ≥ 65 ans n = 42 ≥ 75 ans n = 3  Placebo n = 267 ≥ 65 ans n = 52 ≥ 75 ans n = 5	18 à 77 ans	45/55

### Résultats de l'étude

Au total, 768 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cette étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 24 semaines, pour évaluer l'efficacité et la sécurité des comprimés de saxagliptine en association avec la sulfonylurée (SU) chez les patients présentant un contrôle glycémique inadéquat à l'inscription ( $A1C \geq 7,5\%$  à  $\leq 10\%$ ) sous une dose sous-maximale de SU seule. Les patients devaient recevoir une dose sous-maximale de SU pendant 2 mois ou plus pour être inscrits à cette étude. Dans cette étude, les comprimés de saxagliptine en association avec une dose fixe intermédiaire de SU ont été comparés à une titration vers une dose plus élevée de SU.

Les patients répondant aux critères d'admissibilité ont été inscrits à une période de rodage de quatre semaines à simple insu, incluant un régime alimentaire et de l'exercice, et ont reçu du glyburide à raison de 7,5 mg une fois par jour. Après la période de rodage, les patients admissibles avec un A1C  $\geq 7\%$  à  $\leq 10\%$  ont été randomisés pour recevoir soit 2,5 mg ou 5 mg de comprimés de saxagliptine plus 7,5 mg de glyburide, soit un placebo plus une dose quotidienne totale de 10 mg de glyburide. Les patients ayant reçu un placebo étaient admissibles pour recevoir une dose de glyburide augmentée jusqu'à une dose quotidienne totale de 15 mg. L'augmentation de la dose de glyburide n'était pas autorisée chez les patients ayant reçu des comprimés de saxagliptine à 2,5 ou 5 mg. La dose de glyburide pourrait être diminuée dans n'importe quel groupe de traitement une fois au cours de la période d'étude de 24 semaines en raison d'une hypoglycémie, si le chercheur le juge nécessaire. Environ 92 % des patients du groupe placebo plus glyburide ont vu leur dose quotidienne totale finale augmenter jusqu'à 15 mg au cours de la période d'étude. Les patients qui n'ont pas atteint des objectifs glycémiques spécifiques au cours de l'étude ont été traités par un traitement de secours à la metformine, ajouté aux comprimés de saxagliptine plus glyburide ou au groupe placebo plus glyburide à dose augmentée. La titration de la dose de comprimés de saxagliptine n'était pas autorisée pendant l'étude.

En association avec le glyburide, les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ont apporté des améliorations significatives de l'A1C, de la glycémie à jeun et de la glycémie post-partum par rapport au groupe placebo plus glyburide à dose augmentée ([Tableau 10](#)). Le pourcentage moyen de variation par rapport à la valeur initiale de l'A1C sur la période de 24 semaines est indiqué dans la [Figure 2](#). La proportion de patients atteignant un taux d'A1C  $< 7,0\%$  (quelle que soit la valeur initiale) était significativement plus élevée dans le groupe de traitement par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide (22,8 %) par rapport au groupe placebo plus glyburide à dose augmentée (9,1 %). Des réductions significatives du taux de PPG sur 2 heures après un test standard de tolérance au glucose par voie orale ont été observées dans le groupe de traitement par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide (-1,9 mmol/L) par rapport à 0,4 mmol/L dans le groupe placebo plus glyburide à dose augmentée. La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque de contrôle glycémique ou ayant été secourus pour avoir satisfait à des critères glycémiques prédéfinis était plus élevée dans le groupe placebo plus glyburide à dose augmentée (30 %) que dans le groupe comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide (17 %). Un taux initial d'A1C plus élevé a été associé à une variation moyenne ajustée plus importante par rapport au taux initial de l'A1C avec les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg. L'effet des comprimés de saxagliptine sur les paramètres lipidiques dans cette étude était similaire à celui du placebo. De légères augmentations du poids corporel ont été observées chez les patients traités par APO-SAXAGLIPTIN 5 mg plus glyburide et par placebo plus glyburide à dose augmentée (0,8 kg contre 0,3 kg,  $p = 0,012$ ).

**Tableau 10 : Paramètres glycémiques à la semaine 24 dans une étude contrôlée par placebo sur la saxagliptine en association avec le glyburide<sup>§</sup>**

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + glyburide à 7,5 mg	Placebo + glyburide à une dose augmentée
A1C (%)	n = 250	n = 264

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + glyburide à 7,5 mg	Placebo + glyburide à une dose augmentée
Valeurs initiales (moyenne)	8,5	8,4
Variation par rapport à la valeur initiale (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-0,6	0,1
Différence par rapport à la dose de glyburide augmentée (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-0,7 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9, -0,6)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'A1C < 7 %	23 % <sup>a</sup> (57/250)	9 % (24/264)
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 252</b>	<b>n = 265</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,7	9,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-0,5	0,04
Différence par rapport à la dose de glyburide augmentée (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-0,6 <sup>b</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9, -0,2)	
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>n = 202</b>	<b>n = 206</b>
Valeurs initiales (moyenne)	17,5	17,9
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-1,9	0,4
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-2,3 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,9, -1,7)	
<b>ASC du PPG sur 3 heures (mmol*min/L)</b>	<b>n = 195</b>	<b>n = 204</b>
Valeurs initiales (moyenne)	2794	2875
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-278	66
Différence par rapport à la dose de glyburide augmentée (moyenne ajustée <sup>±</sup> )	-344 <sup>a</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-433, -254)	

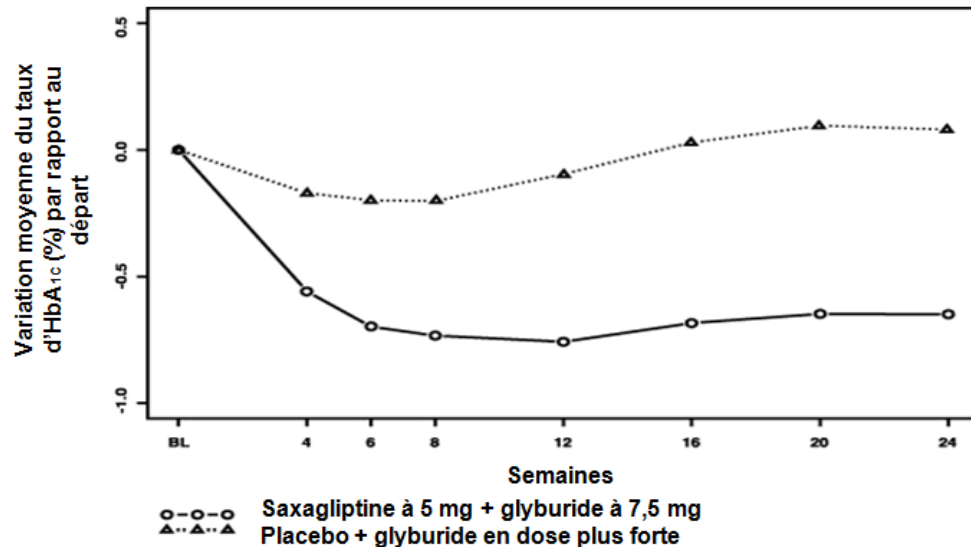
§ Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le traitement de secours par metformine.

± Moyenne des moindres carrés ajustée à la valeur de référence.

<sup>a</sup> valeur de  $p < 0,0001$  par rapport au placebo + glyburide à dose augmentée

<sup>b</sup> valeur de  $p = 0,0020$  par rapport au placebo + glyburide à dose augmentée

Figure 2 : Variation moyenne de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale dans une étude contrôlée par placebo portant sur l'association de la saxagliptine et du glyburide \*



\* Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude avant le traitement de secours par metformine. Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (LOCF).

#### Prolongation d'étude contrôlée à long terme

Les patients qui ont été secourus (sur la base de taux de glucose prédéfinis) au cours de la période d'étude initiale de 24 semaines ainsi que ceux qui ont terminé toutes les visites au cours de la période d'étude initiale de 24 semaines sans avoir besoin de traitement de secours étaient admissibles pour participer à une étude de prolongation à long terme et à double insu contrôlée. Parmi les patients ayant commencé le traitement de 24 semaines, 227 (89,7 %) et 235 (88 %) patients prenaient respectivement des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide et un placebo plus glyburide à dose augmentée. Les patients ayant reçu des comprimés de saxagliptine au cours de la période initiale de l'étude de 24 semaines ont maintenu la même dose de comprimés de saxagliptine au cours de la prolongation à long terme. La variation de l'A1C pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg plus glyburide (n = 99 observés, n = 243 LOCF) par rapport au placebo plus glyburide à dose augmentée (n = 61 observés, n = 253 LOCF) était de -0,6 % à la semaine 50.

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

Tableau 11 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le traitement d'appoint d'association à l'insuline (avec ou sans metformine)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n) par groupe de traitement	Âge (écart)	Sexe
CV181057	Phase III, multicentrique, randomisée, à	Insuline en ouvert (≥ 30 unités/jour,	saxagliptine à raison de 5 mg, n = 304	18 à 77	41/59

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n) par groupe de traitement	Âge (écart)	Sexe
	double insu, contrôlée par placebo	≤ 150 unités/jour) seule ou avec metformine plus saxagliptine à raison de 5 mg ou, insuline en ouvert (≥ 30 unités/jour, ≤ 150 unités/jour) seule ou avec metformine plus placebo Orale, 24 semaines	≥ 65 ans n = 71 ≥ 75 ans n = 6  Placebo n = 151 ≥ 65 ans n = 33 ≥ 75 ans n = 3		

### Résultats de l'étude

Au total, 455 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de saxagliptine en association avec l'insuline chez les patients présentant un contrôle glycémique inadéquat (A1C ≥ 7,5 % et ≤ 11 %) sous insuline seule (n = 141) ou sous insuline en association avec une dose stable de metformine (n = 314). Les patients devaient recevoir une dose stable d'insuline (≥ 30 unités à ≤ 150 unités par jour) avec une variation ≤ 20 % de la dose quotidienne totale pendant ≥ 8 semaines avant la sélection, avec ou sans metformine. Les patients recevaient de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée (basale) ou de l'insuline prémélangée. Les patients utilisant des insulines à action courte ont été exclus, sauf si l'insuline à action courte était administrée dans le cadre d'une insuline prémélangée.

Les patients répondant aux critères d'admissibilité ont été inscrits à une période de rodage à simple insu de quatre semaines, incluant un régime alimentaire et de l'exercice, avec placebo, durant laquelle ils ont reçu de l'insuline (et de la metformine, le cas échéant) à la ou aux dose(s) utilisée(s) avant l'étude. Après la période de rodage, les patients admissibles ont été randomisés pour recevoir des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou un placebo en plus de continuer leur dose actuelle d'insuline (et de metformine, le cas échéant). Les patients ont maintenu une dose stable d'insuline lorsque cela était possible. Les patients qui n'ont pas atteint des objectifs glycémiques spécifiques ou qui ont augmenté leur dose d'insuline de > 20 % ont été secourus et sont ensuite passés à un régime de dose d'insuline flexible. Les titrations de dose de comprimés de saxagliptine et de metformine (le cas échéant) n'étaient pas autorisées dans cette étude.

Les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg comme traitement d'appoint à l'insuline avec ou sans metformine ont apporté des améliorations significatives de l'A1C et de la PPG par rapport au placebo comme traitement d'appoint à l'insuline avec ou sans metformine ([Tableau 12](#)). Des réductions similaires de l'A1C par rapport au placebo ont été obtenues chez les patients utilisant des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg avec traitement d'appoint à l'insuline seul et de la

saxagliptine à raison de 5 mg avec traitement d'appoint à l'insuline en association avec la metformine (-0,4 % et -0,4 %, respectivement). La proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'un manque de contrôle glycémique ou ayant été secourus était de 23 % dans le groupe sous comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg avec traitement d'appoint à l'insuline et de 32 % dans le groupe sous placebo avec traitement d'appoint à l'insuline. La dose quotidienne moyenne d'insuline au départ était de 53 unités chez les patients traités par comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et de 55 unités chez les patients traités par placebo. La variation moyenne par rapport à la valeur initiale de la dose quotidienne d'insuline a été une augmentation de 2 unités pour le groupe comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et de 5 unités pour le groupe placebo.

**Tableau 12 : Paramètres glycémiques à la semaine 24 dans un essai contrôlé par placebo portant sur un traitement d'appoint d'association de saxagliptine avec de l'insuline\***

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + Insuline (+/- metformine) n = 304	Placebo + Insuline (+/- metformine) n = 151
<b>A1C (%)</b>	<b>n = 300</b>	<b>n = 149</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,7	8,7
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,7	-0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,4 <sup>‡</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,6, -0,2)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'A1C < 7 %	17 % <sup>§</sup> (52/300)	7 % (10/149)
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>n = 262</b>	<b>n = 129</b>
Valeurs initiales (moyenne)	13,9	14,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,5	-0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-1,3 <sup>¶</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,1, -0,5)	
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 300</b>	<b>n = 149</b>
Valeurs initiales (moyenne)	9,6	9,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,6	-0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,2 <sup>#</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,7, 0,3)	
<b>Dose quotidienne totale moyenne d'insuline (unité)</b>	<b>n = 299</b>	<b>n = 151</b>

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + Insuline (+/- metformine) n = 304	Placebo + Insuline (+/- metformine) n = 151
Valeurs initiales (moyenne)	53	55
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	2	5
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-3 <sup>‡</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-6, -1)	

\* Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude ou la dernière observation avant le traitement de secours à l'insuline pour les patients nécessitant un traitement de secours. Dose quotidienne totale moyenne d'insuline : Population en intention de traiter utilisant la dernière observation de l'étude.

† Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de la valeur initiale et de l'utilisation de metformine au départ.

‡ valeur de  $p < 0,0001$  par rapport au placebo + insuline

§ Importance non testée

valeur de  $p = 0,0016$  par rapport au placebo + insuline

# Non statistiquement significatif.

#### Prolongation d'étude contrôlée à long terme

Une fois la période de traitement à court terme de 24 semaines terminée, les patients étaient admissibles pour entrer dans une période de traitement à long terme à double insu et contrôlée. Les patients ont continué à prendre le même médicament d'étude en aveugle qui leur avait été attribué pendant la période de traitement à court terme (comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg ou placebo ajoutés à l'insuline avec ou sans metformine). Au cours de la prolongation du traitement à long terme, des modifications de la dose et du type d'insuline ont été autorisées. Parmi les patients qui ont poursuivi la période de traitement à long terme, 268 patients (88,2 % des patients randomisés) et 134 patients (88,7 % des patients randomisés) prenaient respectivement des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg et un placebo plus insuline avec ou sans metformine. Les résultats de la période de prolongation ont démontré que les réductions par rapport à l'A1C de base observées dans le groupe de comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg avec traitement d'appoint à l'insuline par rapport au groupe de placebo avec traitement d'appoint à l'insuline ont été maintenues jusqu'à la semaine 52; la variation de l'A1C pour les comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg (n = 244 observés) par rapport au placebo (n = 124 observés) était de -0,4 % à la semaine 52. Les résultats étaient similaires pour les sujets utilisant et n'utilisant pas de metformine au départ. Des augmentations par rapport à la valeur initiale de la dose quotidienne totale moyenne d'insuline (MTDDI) ont été observées dans les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 52, avec une augmentation numériquement plus faible dans le groupe des comprimés de saxagliptine à raison de 5 mg (5 unités de comprimés de saxagliptine contre 6 unités de placebo).

#### Traitement d'appoint en association avec la metformine et une sulfonylurée

#### Tableau 13 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur le traitement d'appoint en association avec la metformine et une sulfonylurée

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n) par groupe de traitement	Âge (écart)	Sexe
CV181062	Phase III, multicentrique, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo	Metformine en ouvert ( $\geq 1$ 500 mg) et une sulfonylurée ( $\geq 50$ % de la dose maximale) plus saxagliptine à raison de 5 mg ou, Metformine en ouvert ( $\geq 1$ 500 mg) et une sulfonylurée ( $\geq 50$ % de la dose maximale) plus placebo  Orale, 24 semaines	saxagliptine à raison de 5 mg, n = 129 $\geq 65$ ans n = 28 $\geq 75$ ans n = 2  Placebo n = 128 $\geq 65$ ans n = 33 $\geq 75$ ans n = 7	25 – 83 ans	60/40

### Résultats de l'étude

Au total, 257 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai randomisé, à double insu et contrôlé par placebo de 24 semaines pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des comprimés de saxagliptine en association avec la metformine et une sulfonylurée chez les patients présentant un contrôle glycémique inadéquat ( $A1C \geq 7$  % et  $\leq 10$  %) sous une dose combinée stable de metformine ( $\geq 1$  500 mg) et de sulfonylurée ( $\geq 50$  % de la dose maximale recommandée) pendant au moins huit semaines avant l'inscription.

Les patients répondant aux critères d'admissibilité ont été inscrits dans une période d'inscription de 2 semaines pour permettre l'évaluation des critères d'inclusion/exclusion. Après la période d'inscription de 2 semaines, les patients admissibles ont été randomisés soit pour recevoir des comprimés de saxagliptine à double insu (5 mg une fois par jour), soit pour recevoir un placebo correspondant à double insu pendant 24 semaines. Au cours de la période de traitement à double insu de 24 semaines, les patients ont continué à prendre de la metformine et de la sulfonylurée à la même dose constante déterminée lors de l'inscription. La sulfonylurée peut être diminuée une fois en cas d'événement hypoglycémique majeur ou d'événements hypoglycémiques mineurs récurrents. En l'absence d'hypoglycémie, la titration (à la hausse ou à la baisse) du médicament à l'étude pendant la période de traitement était interdite.

Les comprimés de saxagliptine, en association avec la metformine et une sulfonylurée, ont apporté des améliorations significatives de l'A1C et de la glycémie postprandiale (PPG) par rapport au placebo en association avec la metformine et une sulfonylurée ([Tableau 14](#)).

**Tableau 14 : Paramètres glycémiques à la semaine 24 dans un essai contrôlé par placebo de la saxagliptine en association avec la metformine et une sulfonylurée\***

Paramètre d'efficacité	Saxagliptine à 5 mg + Metformine et sulfonylurée n = 129	Placebo + Metformine et sulfonylurée n = 128
<b>A1C (%)</b>	<b>n = 127</b>	<b>n = 127</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,4	8,2
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,7 <sup>‡</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,9, -0,5)	
Pourcentage de patients atteignant un taux d'A1C < 7 %	31 % <sup>§</sup> (39/127)	9 % (12/127)
<b>Glycémie postprandiale (2 heures) [mmol/L]</b>	<b>n = 115</b>	<b>n = 113</b>
Valeurs initiales (moyenne)	14,85	14,54
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,65	0,28
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,93 <sup>¶</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-1,77, -0,09)	
<b>Glycémie à jeun (mmol/L)</b>	<b>n = 121</b>	<b>n = 123</b>
Valeurs initiales (moyenne)	8,99	8,63
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,29	0,15
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée <sup>†</sup> )	-0,44 <sup>#</sup>	
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,94, 0,06)	

\* Population en intention de traiter en utilisant la dernière observation avant l'arrêt.

† Moyenne des moindres carrés ajustée à la valeur de référence.

‡ valeur de  $p < 0,0001$  par rapport au placebo + metformine et une sulfonylurée

§ Importance non testée

¶ valeur de  $p < 0,0301$  par rapport au placebo + metformine et une sulfonylurée

# Non statistiquement significatif.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Une étude randomisée, à double insu et contrôlée par placebo de 12 semaines a été menée pour évaluer l'effet du traitement par la saxagliptine 2,5 mg, une fois par jour, par rapport au placebo

chez 170 patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale (85 patients sous saxagliptine : modérée [n = 48], grave [n = 18] ou IRT [n = 19] et 85 patients sous placebo). Dans cette étude, 98,2 % des patients ont commencé l'étude sous et ont continué à prendre des médicaments antihyperglycémiant (insuline et/ou antihyperglycémiant oral) autres que le médicament à l'étude (75,3 % sous insuline et 31,2 % sous antihyperglycémiant oral; certains ont reçu les deux).

Le traitement par saxagliptine 2,5 mg a apporté une amélioration significative de l'A1C par rapport au placebo (réduction moyenne par rapport à la valeur initiale à la semaine 12 de -0,9 % pour le groupe saxagliptine et de -0,4 % pour le groupe placebo, p = 0,007). Les améliorations de l'A1C après un traitement par saxagliptine 2,5 mg ont été maintenues jusqu'à la semaine 52; cependant le nombre de patients ayant terminé 52 semaines sans modification d'autres médicaments antihyperglycémiant était faible (26 sujets dans le groupe saxagliptine contre 34 sujets dans le groupe placebo).

Aucun effet indésirable sur la fonction rénale n'a été observé à la semaine 12 ou à la semaine 52, ce qui est cohérent avec l'expérience acquise chez les patients ayant une fonction rénale normale dans les essais cliniques. Les résultats sur l'innocuité et le profil de la saxagliptine tout au long de l'étude étaient cohérents avec ceux observés précédemment dans les essais cliniques.

#### 14.2. Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur les comprimés APO-SAXAGLIPTIN à 5 mg (Apotex Inc.) et les comprimés ONGLYZA<sup>MD</sup> à 5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 24 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF — ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES**

Saxagliptine (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	198,570 202,703 (20,6)	196,276 201,162 (23,0)	101,2	98,3 à 104,1
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	204,315 208,493 (20,5)	201,110 206,204 (23,4)	101,6	98,7 à 104,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	46,567 47,270 (17,8)	46,254 47,058 (20,0)	100,7 %	95,6 à 106,0
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,50 (0,50 à 2,00)	1,75 (1,00 à 2,33)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup>	6,34 (23,8)	5,67 (31,6)		

Saxagliptine (1 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
(h)				
<sup>1</sup> APO-SAXAGLIPTIN (saxagliptine sous forme de chlorhydrate de saxagliptine) en comprimés de 5 mg (Apotex Inc.) <sup>2</sup> ONGLYZA <sup>MD</sup> (saxagliptine sous forme de chlorhydrate de saxagliptine) en comprimés de 5 mg (AstraZeneca Canada Inc.) <sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) <sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement				

## 16. Toxicologie non clinique

### Toxicologie générale

**Toxicité aiguë :** La saxagliptine s'est avérée bien tolérée à des doses uniques allant jusqu'à 2 000 mg/kg chez la souris et le rat et 25 mg/kg chez le singe cynomolgus. Chez les rongeurs, une dose de 4 000 mg/kg a entraîné une diminution transitoire du gain de poids corporel et de l'activité et/ou de la létalité. Chez les singes, une toxicité manifeste et une létalité ont été observées à 50 mg/kg.

**Toxicité chronique :** La toxicité potentielle de la saxagliptine a été évaluée dans un certain nombre d'études à doses répétées chez la souris, le rat, le chien et le singe. La saxagliptine administrée à des rats pendant 6 mois à des doses de 2, 20 et 100 mg/kg/jour a été bien tolérée, entraînant uniquement à la dose élevée une hyperplasie lymphoïde splénique minime et une histiocytose pulmonaire. La dose sans effet nocif observé (20 mg/kg/jour) était de 36 fois (mâles) et 78 fois (femelles) l'exposition humaine basée sur la dose humaine recommandée de 5 mg/jour (DHR). Chez les chiens, la saxagliptine administrée par voie orale à raison de 5 et 10 mg/kg/jour pendant 12 mois a entraîné une toxicité au niveau du tractus intestinal, comme en témoignent les selles sanglantes et mucoïdes. La dose sans effet indésirable observé était de 1 mg/kg/jour, soit 4 fois la dose recommandée. Chez les singes, les principaux changements au niveau des organes cibles comprenaient des lésions cutanées (croûtes, érosions et ulcérations), une hyperplasie lymphoïde (principalement la rate et la moelle osseuse) et des infiltrats de cellules mononucléaires multitissulaires. Une guérison cutanée a été observée pendant la période d'administration, avec une récupération des altérations cutanées et microscopiques après une période de rétablissement sans traitement. Les ASC au niveau sans effet pour ces changements étaient de 1 à 3 fois supérieures à la DHR.

### Cancérogénicité

Des études de cancérogénicité de deux ans ont été menées sur des souris et des rats à des doses orales de 50, 250 et 600 mg/kg/jour et de 25, 75, 150 et 300 mg/kg/jour, respectivement. La saxagliptine n'a pas induit de tumeurs chez les souris ou les rats aux doses les plus élevées évaluées. Les doses les plus élevées évaluées chez la souris équivalaient à environ 900 (mâles) et 1 210 (femelles) fois l'exposition humaine à la dose humaine recommandée de 5 mg/jour (DHR).

Chez les rats, les expositions de l'ASC étaient environ 370 (mâles) et 2 300 (femelles) fois supérieures à la DHR.

### **Génotoxicité**

Le potentiel mutagène et clastogène de la saxagliptine a été testé à des concentrations et des expositions élevées dans une batterie d'études de toxicité génétique comprenant un test bactérien d'Ames *in vitro*, un test cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains primaires, un test de micronoyaux oraux *in vivo* sur des rats, une étude de réparation de l'ADN par voie orale *in vivo* sur des rats et une étude cytogénétique orale *in vivo/in vitro* sur des lymphocytes du sang périphérique de rat. La saxagliptine n'était pas mutagène ou clastogène sur la base des résultats combinés de ces études. Le métabolite principal n'était pas mutagène dans un test bactérien d'Ames *in vitro*.

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

Dans une étude de fertilité sur des rats, les mâles ont été traités avec des doses de gavage oral de 100, 200 et 400 mg/kg/jour pendant deux semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'à la fin prévue (environ quatre semaines au total) et les femelles ont été traitées avec des doses par gavage oral de 125, 300 et 750 mg/kg/jour pendant deux semaines avant l'accouplement jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de gestation. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé à 200 mg/kg/jour (mâles) ou 125 mg/kg/jour (femelles), ce qui a donné lieu à des expositions respectives (ASC) d'environ 630 (mâles) et 805 (femelles) fois l'exposition humaine à la DHR. À des doses plus élevées et toxiques pour la mère (300 et 750 mg/kg/jour), des résorptions fœtales accrues ont été observées (environ 2 150 et 6 375 fois la dose recommandée pour la mère). Des effets supplémentaires sur le cycle œstral, la fertilité, l'ovulation et l'implantation ont été observés à 750 mg/kg (environ 6 375 fois la dose recommandée).

La saxagliptine n'était pas tératogène à aucune des doses évaluées chez le rat ou le lapin. À des doses élevées chez le rat, la saxagliptine a entraîné un retard de développement mineur et réversible dans l'ossification du bassin fœtal à  $\geq 240$  mg/kg/jour ( $\geq 1 560$  fois l'exposition humaine [ASC] à la DHR). Une toxicité maternelle et une réduction du poids corporel du fœtus ont été observées à 900 mg/kg/jour (8 290 fois la dose journalière recommandée). Chez les lapins, les effets de la saxagliptine se sont limités à des variations squelettiques mineures observées uniquement à des doses toxiques pour la mère (200 mg/kg/jour, expositions 1 420 fois supérieures à la dose recommandée chez la mère).

La saxagliptine administrée à des rates du 6<sup>e</sup> jour de gestation au 20<sup>e</sup> jour de lactation a entraîné une diminution du poids corporel chez les descendants mâles et femelles uniquement à des doses toxiques pour la mère ( $\geq 250$  mg/kg/jour, expositions  $\geq 1 690$  fois la DHR). Aucune toxicité fonctionnelle ou comportementale n'a été observée chez la progéniture de rats ayant reçu de la saxagliptine à quelque dose que ce soit.

## **17. Monographies de référence**

1. ONGLYZA, comprimés, 2,5 mg et 5 mg, numéro de contrôle 294118, Monographie de produit, AstraZeneca Canada Inc. (2025-06-24)

## Renseignements destinés aux patient·e·s

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

#### Pr APO-SAXAGLIPTIN

#### Comprimés de saxagliptine

Ces Renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui prendra **APO-SAXAGLIPTIN**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur **APO-SAXAGLIPTIN**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

#### À quoi sert APO-SAXAGLIPTIN :

APO-SAXAGLIPTIN est utilisée pour améliorer la glycémie chez les patients adultes atteints de diabète de type 2, en association avec :

- la metformine, ou
- une sulfonylurée, ou
- la metformine et une sulfonylurée, ou
- l'insuline, ou
- l'insuline et metformine.

APO-SAXAGLIPTIN est utilisé chez ces patients lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique associés à d'autres médicaments n'ont pas fonctionné suffisamment bien pour contrôler la glycémie.

#### Comment fonctionne APO-SAXAGLIPTIN :

APO-SAXAGLIPTIN aide à améliorer la glycémie en réponse à un repas. APO-SAXAGLIPTIN diminue également le taux de sucre dans le sang entre les repas et aide à diminuer la quantité de sucre produite par votre corps.

#### Les ingrédients d'APO-SAXAGLIPTIN sont :

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

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de titane, hydroxyde de sodium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, mannitol, oxyde de fer jaune (2,5 mg), oxyde ferrique rouge (5 mg) et polyéthylène glycol.

#### APO-SAXAGLIPTIN se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 2,5 mg et 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

**N'utilisez pas APO-SAXAGLIPTIN dans les cas suivants :**

- vous êtes allergique à la saxagliptine, à l'un des autres ingrédients d'APO-SAXAGLIPTIN ou si vous êtes allergique à d'autres médicaments comme APO-SAXAGLIPTIN;
- vous souffrez :
  - d'acidocétose diabétique (accumulation de cétones dans le sang et l'urine),
  - de pré-coma diabétique ou coma diabétique,
  - de diabète de type 1.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser APO-SAXAGLIPTIN, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de rein;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes cardiaques tels qu'une insuffisance cardiaque ou une crise cardiaque;
- si on vous a dit que vous aviez un système immunitaire affaibli, par exemple si vous avez subi une transplantation d'organe ou si on vous a diagnostiqué un syndrome d'immunodéficience humaine (VIH/SIDA);
- si vous souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas);
- si vous avez ou avez eu des calculs biliaires, de l'alcoolisme ou de l'hypertriglycéridémie (taux élevés de graisses dans le sang);
- si vous prenez d'autres médicaments pour réduire votre taux de sucre dans le sang.

**Autres mises en garde :**

**Une insuffisance cardiaque** a été observée chez des patients traités par APO-SAXAGLIPTIN. L'insuffisance cardiaque survient lorsque votre cœur est incapable de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins du corps. Vous avez un risque plus élevé de souffrir d'insuffisance cardiaque si vous avez ou avez eu :

- une maladie cardiaque ou vasculaire, notamment une insuffisance cardiaque et une crise cardiaque;
- une maladie rénale;
- plusieurs facteurs de risque de maladie cardiaque.

**Troubles rénaux :** Vous ne devez pas prendre APO-SAXAGLIPTIN si vous souffrez de problèmes rénaux graves (appelés maladie rénale terminale) et avez besoin d'une dialyse.

**Glycémie (taux de sucre dans le sang) :**

- Une (**hypoglycémie**) faible taux de sucre dans le sang peut survenir plus fréquemment chez les personnes qui prennent déjà une sulfonylurée ou de l'insuline. Les symptômes d'une hypoglycémie comprennent des tremblements, des sueurs, un rythme cardiaque rapide, des changements de vision, de la faim, des maux de tête et des changements d'humeur. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, vérifiez votre glycémie et traitez-la si elle est basse, puis appelez votre professionnel de la santé.

- Votre glycémie peut devenir trop élevée (**hyperglycémie**) en cas de fièvre, d'infection, d'intervention chirurgicale ou de traumatisme (contextes de stress pour votre organisme). Dans de tels cas, communiquez avec votre professionnel de la santé car un ajustement de vos médicaments pourrait s'avérer nécessaire.

**Grossesse et allaitement :** Vous ne devez pas utiliser APO-SAXAGLIPTIN si vous êtes enceinte, si vous prévoyez de devenir enceinte, si vous allaitez ou si vous prévoyez d'allaiter.

**Conduite et utilisation de machines :** si vous ressentez de la fatigue, des étourdissements, des problèmes de concentration ou de capacité de réaction, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines jusqu'à ce que vos symptômes s'améliorent.

**Analyses sanguines :** Vous aurez des analyses sanguines avant de commencer APO-SAXAGLIPTIN pour évaluer le bon fonctionnement de vos reins et de votre foie, ainsi que des analyses sanguines régulières pour mesurer votre glycémie et votre taux d'HbA1c.

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

**Les produits suivants pourraient interagir avec APO-SAXAGLIPTIN :**

- les médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie tels que le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes ou fongiques telles que la rifampicine et le kétoconazole
- un médicament utilisé pour traiter de nombreuses affections, notamment l'inflammation, l'asthme, les allergies et l'arthrite, appelé dexaméthasone

Évitez de manger du pamplemousse ou de boire du jus de pamplemousse pendant que vous prenez APO-SAXAGLIPTIN. Cela peut affecter la façon dont le médicament agit.

**Comment utiliser APO-SAXAGLIPTIN :**

- Prenez APO-SAXAGLIPTIN
  - exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez avec lui.
  - une fois par jour, avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés en entier. Ne pas couper ou diviser les comprimés.

**Dose habituelle :**

**Adultes :** 5 mg, une fois par jour

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible d'APO-SAXAGLIPTIN si vos reins ne fonctionnent pas bien.

**Surdose :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-SAXAGLIPTIN, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous avez oublié de prendre une dose d'APO-SAXAGLIPTIN, prenez-la dès que vous y pensez. Si vous ne vous en souvenez pas avant qu'il soit presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez à votre programme habituel. Ne prenez jamais deux doses à la fois.

**Effets secondaires possibles de l'utilisation d'APO-SAXAGLIPTIN :**

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

- infection des voies respiratoires supérieures
- infection des voies urinaires
- céphalées
- éruption cutanée
- rhume, congestion nasale, écoulement nasal
- étourdissements, maux de tête ou vision floue (signes d'hypertension artérielle)
- couleur pâle, faiblesse, rythme cardiaque rapide
- diarrhée
- vomissements, nausées et douleur abdominale
- douleur musculaire

**Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard**

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang – lorsque le médicament est administré conjointement avec une sulfonylurée ou de l'insuline) : tremblements, transpiration, rythme cardiaque rapide, changement de la		✓	

Fréquence / effet secondaire / symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
vision, faim, maux de tête et changements d'humeur			
<b>Peu fréquent</b>			
<b>Arthralgie</b> (douleur articulaire intense et invalidante)		✓	
<b>Pancréatite</b> (inflammation du pancréas) : douleur abdominale intense et persistante pouvant être accompagnée de vomissements		✓	✓
<b>Très rare</b>			
<b>Réactions allergiques (hypersensibilité) (réaction allergique grave)</b> : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres et de la gorge pouvant entraîner des difficultés à respirer ou à avaler		✓	✓
<b>Pemphigoïde bulleuse</b> (réaction cutanée grave) : cloques sur la peau, rougeurs, desquamation de la peau		✓	
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation du muscle endommagé) : spasmes musculaires, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé)			✓
<b>Inconnue</b>			
<b>Bronchite</b> (inflammation des bronches des poumons) : toux, essoufflement, respiration sifflante	✓		
<b>Insuffisance cardiaque</b> (faiblesse du cœur) : fatigue, chevilles gonflées, essoufflement croissant surtout en position allongée et prise de poids rapide			✓

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

### Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C.

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

Les médicaments ne doivent être jetés ni aux ordures, ni à l'égout. Demandez à votre professionnel de la santé comment éliminer les médicaments que vous ne prenez plus. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

### Pour en savoir plus sur APO-SAXAGLIPTIN :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); et sur le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>); ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

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

Date d'approbation : 2025-11-28