

MONOGRAPHIE

 **ONGLYZA^{MC}**

comprimés de saxagliptine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

5 mg

Antihyperglycémiant oral

Inhibiteur de la DPP-4

Amplificateur d'incrétines

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de rédaction :
Le 14 septembre 2009
Rév. Le 15 janvier 2010

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Qc
H4S 0A4
www.bmscanada.ca
Numéro de contrôle : 123854

ONGLYZA^{MC} est une marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES.....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	28
TOXICOLOGIE.....	29
BIBLIOGRAPHIE	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS	33

Fr ONGLYZA^{MC}

comprimés de saxagliptine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 5 mg	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ONGLYZA (saxagliptine) est indiqué chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine ou une sulfonylurée, en vue d'améliorer l'équilibre glycémique, lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice et la metformine ou une sulfonylurée seule ne permettent pas d'équilibrer la glycémie de manière satisfaisante (voir ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez le patient âgé, toutefois on ne peut pas écarter la possibilité que certains patients plus âgés soient plus sensibles aux effets du médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONGLYZA n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, ONGLYZA ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'hypersensibilité grave à la saxagliptine ou à tout autre inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), et à tout ingrédient entrant dans la composition

d'ONGLYZA. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Ne pas administrer ONGLYZA (saxagliptine) en présence de diabète de type 1 ou d'acidocétose diabétique.

Système endocrinien et métabolisme

Durant le traitement d'association avec ONGLYZA, il peut être nécessaire de diminuer la dose de sulfonurée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Cas particuliers

Grossesse : Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Comme les résultats des études de reproduction sur animaux ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez l'humain, l'emploi d'ONGLYZA est déconseillé durant la grossesse (voir TOXICOLOGIE).

Allaitement : La saxagliptine est excrétée dans le lait de la rate. On ignore si la saxagliptine passe dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, l'emploi d'ONGLYZA est déconseillé durant l'allaitement.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONGLYZA n'ont pas été établies chez l'enfant. Par conséquent, ONGLYZA ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

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

Il est établi que la saxagliptine et son principal métabolite sont éliminés en partie par voie rénale. Il faut donc évaluer la fonction rénale du patient âgé avant la mise en route du traitement par ONGLYZA et périodiquement par la suite, parce qu'une baisse de la fonction rénale est plus probable chez le sujet âgé. Il faut prescrire ONGLYZA avec prudence aux sujets âgés, en tenant compte de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Système cardiovasculaire – Insuffisance cardiaque congestive : Un petit nombre de patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont participé aux essais cliniques portant sur ONGLYZA. Toutefois, les candidats atteints d'ICC de classe III ou IV selon la NYHA ont été exclus des essais cliniques. Seul un petit nombre de patients ayant des antécédents d'ICC a été admis (en tout, 2 % des patients exposés à ONGLYZA durant les essais cliniques). L'emploi d'ONGLYZA est déconseillé en présence d'ICC.

Insuffisance hépatique : Il existe peu de données cliniques sur l'emploi d'ONGLYZA en doses multiples en présence d'insuffisance hépatique. L'emploi d'ONGLYZA est déconseillé en présence d'insuffisance hépatique modérée ou grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale bénigne.

On a peu d'expérience de l'emploi clinique d'ONGLYZA en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, notamment en cas de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse. L'emploi d'ONGLYZA est déconseillé dans ces cas. Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant la mise en route du traitement par ONGLYZA et périodiquement par la suite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et paramètres biologiques

Il faut surveiller la réponse au traitement en mesurant périodiquement la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}). L'évaluation de la fonction rénale est recommandée avant la mise en route du traitement par ONGLYZA et périodiquement par la suite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

ONGLYZA (saxagliptine) a été généralement bien toléré durant les essais cliniques contrôlés portant sur son ajout à la metformine ou à une sulfonurée, et s'est révélé comparable au placebo en ce qui a trait à la fréquence globale des effets indésirables.

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

Dans le cadre d'une étude clinique contrôlée portant sur l'ajout d'ONGLYZA (5 mg) ou d'un placebo à une sulfonurée (glyburide), la fréquence des effets indésirables graves s'est élevée à 3,6 et à 5,6 %, respectivement. Les effets indésirables les plus fréquents, peu importe le lien de causalité, rapportés plus souvent durant l'emploi d'ONGLYZA que durant celui du placebo, ont été l'hypoglycémie et les infections des voies urinaires. Les effets indésirables

ont motivé l'abandon du traitement chez 4,7 et 3,4 % des patients traités et témoins, respectivement.

Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés en pratique; ils ne doivent donc pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La fréquence des effets indésirables survenus chez au moins 2 % des patients recevant ONGLYZA (5 mg) ou un placebo en association avec la metformine ou une sulfonylurée (glyburide), peu importe le lien de causalité, est exposée au Tableau 1.

Tableau 1 Effets indésirables (sans égard au lien de causalité établi par l'investigateur) rapportés durant les études portant sur l'ajout d'ONGLYZA à la metformine^a et à une sulfonylurée^b (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), chez au moins 2 % des patients recevant ONGLYZA à 5 mg ou un placebo durant au moins une de ces études

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine		Nombre de patients (%) Ajout à la sulfonylurée	
	Saxagliptine à 5 mg n = 191	Placebo n = 179	Saxagliptine à 5 mg n = 253	Placebo n = 267
Systèmes sanguin et lymphatique				
Anémie	11 (5,8)	3 (1,7)	2 (0,8)	3 (1,1)
Éosinophilie	6 (3,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Système cardiaque				
Maladie coronarienne	4 (2,1)	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Appareil digestif				
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 dent	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)
Douleurs abdominales hautes	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 pathologique	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)
Organisme entier et point d'administration				

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine		Nombre de patients (%) Ajout à la sulfonylurée	
	Saxagliptine à 5 mg n = 191	Placebo n = 179	Saxagliptine à 5 mg n = 253	Placebo n = 267
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)
Infections et infestations				
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)
Pharyngo-amygdalite	1 (0,5)	1 (0,6)	5 (2,0)	10 (3,7)
Blessure, intoxication et complications post-opératoires				
Blessure à un membre	3 (1,6)	1 (0,6)	0	7 (2,6)
Tests				
Hausse du taux sanguin de créatine phosphokinase	4 (2,1)	2 (1,1)	8 (3,2)	4 (1,5)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	1 (0,5)	4 (2,2)	4 (1,6)	3 (1,1)
Métabolisme et nutrition				
Hypoglycémie	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)
Appareil locomoteur et tissu conjonctif				
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 aux 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)
Système nerveux				
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)

Organe ou système Manifestation indésirable	Nombre de patients (%) Ajout à la metformine		Nombre de patients (%) Ajout à la sulfonylurée	
	Saxagliptine à 5 mg n = 191	Placebo n = 179	Saxagliptine à 5 mg n = 253	Placebo n = 267
Paresthésie	0	2 (1,1)	1 (0,4)	6 (2,2)
Santé mentale				
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)
Appareil urinaire				
Microalbuminurie	5 (2,6)	4 (2,2)	3 (1,2)	2 (0,7)
Néphrolithiase	4 (2,1)	3 (1,7)	0	4 (1,5)
Dysurie	0	4 (2,2)	5 (2,0)	7 (2,6)
Appareil respiratoire, thorax et médiastin				
Toux	7 (3,7)	9 (5,0)	14 (5,5)	16 (6,0)
Douleur pharyngo-laryngienne	5 (2,6)	3 (1,7)	3 (1,2)	4 (1,5)
Peau et tissu sous-cutané				
Éruption	6 (3,1)	5 (2,8)	1 (0,4)	2 (0,7)
Alopécie	4 (2,1)	0	0	1 (0,4)
Prurit	3 (1,6)	1 (0,6)	2 (0,8)	6 (2,2)
Système vasculaire				
Hypertension	9 (4,7)	12 (6,7)	21 (8,3)	13 (4,9)

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

^b La durée moyenne de l'exposition à double insu au médicament à l'étude, incluant l'exposition après la mise en route du traitement de secours, était de 50 semaines (écart-type = 17) pour ONGLYZA à 5 mg plus le glyburide, et de 48 semaines (écart-type = 17) pour le placebo plus le glyburide en dose plus forte.

Durant l'étude portant sur l'ajout d'ONGLYZA à la metformine (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), des éruptions cutanées ont été rapportées chez 4,2 et 2,8 % des patients qui recevaient respectivement ONGLYZA (5 mg) et le placebo. Durant l'étude portant sur l'ajout d'ONGLYZA à une sulfonylurée (étude de courte durée de 24 semaines et volet de prolongation de longue durée), des éruptions cutanées ont touché 1,6 et 1,1 % des patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) et le placebo, respectivement.

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

Durant l'essai de courte durée (24 semaines) portant sur l'ajout d'ONGLYZA (5 mg) à une sulfonylurée (glyburide, 7,5 mg), la fréquence globale d'hypoglycémie a été plus élevée dans le groupe traité que dans le groupe recevant le placebo (14,6 vs 10,1 %). La fréquence des épisodes confirmés d'hypoglycémie (par définition, symptômes d'hypoglycémie accompagnés d'un taux de glucose du sang capillaire $\leq 2,8$ mmol/L) était comparable dans le groupe traité et le groupe témoin (0,8 et 0,7 %). Durant le volet de prolongation de longue durée, la fréquence globale d'hypoglycémie a été comparable dans le groupe recevant ONGLYZA (5 mg) et la sulfonylurée, et le groupe témoin recevant le placebo et la sulfonylurée en dose plus forte (19,8 et 18,4 %).

Durant l'essai portant sur l'ajout d'ONGLYZA à une sulfonylurée (glyburide), l'hypertension a touché plus de patients recevant ONGLYZA (8,3 %) que de patients recevant le placebo (4,9 %). Aucune altération significative sur le plan clinique n'a été mise au jour à l'analyse des tensions artérielles systolique et diastolique moyennes.

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

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

Système sanguin et lymphatique* : éosinophilie, lymphopénie, anémie ferriprive, anémie isochrome.

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

Appareil digestif : douleurs abdominales, diarrhée, tumeur salivaire, vomissements.

Voies hépato-biliaires : cholécystite aiguë, cholécystite.

Système immunitaire* : hypersensibilité, sarcoïdose.

Infections et infestations : cellulite orbitaire, colite à *Clostridium difficile*, infection des voies urinaires, diverticulite.

Blessure, intoxication et complications postopératoires : accident de la route, fracture de la cheville, chute, lésion gastro-intestinale, hernie cicatricielle, blessure à un membre, lacération de la peau.

Tests* : hausse du taux d'aspartate aminotransférase, du taux de protéine C réactive, de la cholestérolémie et de la tension artérielle, anomalie de la repolarisation sur l'électrocardiogramme, anomalie du tracé électrocardiographique, baisse de la numération lymphocytaire.

Métabolisme et nutrition : déshydratation.

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : arthralgie, arthrose.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) : syndrome myélodysplasique.

Système nerveux : altération du niveau de conscience, étourdissements.

Appareil urinaire : calcul urétéral, calcul urinaire.

Appareil respiratoire, thorax et médiastin : hémoptysie, embolie pulmonaire.

Peau et tissu sous-cutané* : éruption, alopecie, eczéma constitutionnel, hyperhydrose, éruption papuleuse, lésion cutanée, eczéma de contact, dermatite, sécheresse cutanée, eczéma séborrhéique, urticaire.

Interventions chirurgicales et médicales : stérilisation.

Anomalies des paramètres hématologiques et biochimiques

Nombre absolu des lymphocytes : Une baisse moyenne liée à la dose du nombre absolu des lymphocytes a été observée durant l'emploi d'ONGLYZA. À l'issue de l'analyse des résultats regroupés des essais cliniques contrôlés, le nombre absolu de lymphocytes, qui s'élevait à environ 2200 cellules/ μ L au départ, s'est abaissé d'environ 100 cellules/ μ L en moyenne chez les patients recevant ONGLYZA plutôt que le placebo. La numération lymphocytaire s'est révélée égale ou inférieure à 750 cellules/ μ L chez 1,5 et 0,4 % des patients recevant respectivement ONGLYZA (5 mg) et le placebo. La baisse de la numération lymphocytaire ne s'est pas traduite par des manifestations indésirables d'importance clinique. Il faut effectuer la numération des lymphocytes quand l'état clinique du patient le justifie, par exemple en présence d'infection inhabituelle ou prolongée. L'effet d'ONGLYZA sur la numération lymphocytaire de patients atteints d'anomalies lymphocytaires (p. ex. séropositifs) est inconnu.

Plaquettes : ONGLYZA n'a pas eu d'effet uniforme ou cliniquement significatif sur la numération plaquettaire durant les essais cliniques contrôlés à double insu portant sur son innocuité et son efficacité. Un seul cas de thrombopénie concordant avec un diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est survenu durant le programme d'essais cliniques. Le lien entre cette manifestation et l'emploi d'ONGLYZA n'a pas été établi.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

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

Interactions médicament-médicament

Effet d'autres médicaments sur la saxagliptine

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

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

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

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

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

Simvastatine : L'administration simultanée de plusieurs doses uniques de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP 3A4 et du CYP 3A5, a entraîné une hausse de 21 % de la C_{max} de la saxagliptine; cependant l'ASC de la saxagliptine n'a pas

changé. Il est donc peu probable que la simvastatine interagisse de manière cliniquement significative avec ONGLYZA. ONGLYZA ne devrait pas interagir de manière significative avec d'autres substrats du CYP 3A4 et du CYP 3A5.

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

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

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

Inducteurs du CYP 3A4 et du CYP 3A5 : On n'a pas étudié les effets des inducteurs du CYP 3A4 et du CYP 3A5 sur la pharmacocinétique de la saxagliptine. Cependant, l'administration simultanée de saxagliptine et d'inducteurs du CYP 3A4 ou du CYP 3A5, comme la carbamazépine, le dexaméthasone, le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine, peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique de la saxagliptine et une hausse de la concentration de son principal métabolite.

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

Association hydroxyde d'aluminium-hydroxyde de magnésium-siméthicone :

L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et d'une préparation liquide contenant de l'hydroxyde d'aluminium (2400 mg), de l'hydroxyde de magnésium (2400 mg) et de la siméthicone (240 mg) a entraîné une baisse de 26 % de la C_{max} de la saxagliptine; cependant, l'ASC de la saxagliptine n'a pas changé. ONGLYZA ne devrait donc

pas interagir de manière significative avec les préparations antiacides et antifatulentes de ce type.

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

Effet de la saxagliptine sur d'autres médicaments

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

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

Glyburide : L'administration simultanée d'une dose unique de saxagliptine (10 mg) et de glyburide (5 mg), un substrat du CYP 2C9, a entraîné une hausse de 16 % de la C_{max} du glyburide; cependant l'ASC du glyburide n'a pas changé. Il est donc peu probable qu'ONGLYZA interagisse de manière cliniquement significative avec le glyburide. ONGLYZA n'a pas d'effet inhibiteur notable sur la biotransformation dépendante du CYP 2C9.

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

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

Simvastatine : L'administration simultanée de plusieurs doses unquotidiennes de saxagliptine (10 mg) et de simvastatine (40 mg), un substrat du CYP 3A4 et du CYP 3A5, n'a pas eu

d'effet sur la pharmacocinétique de la simvastatine. Il est donc peu probable qu'ONGLYZA interagisse de manière cliniquement significative avec la simvastatine. ONGLYZA n'a pas d'effet inhibiteur ou inducteur sur la biotransformation dépendante du CYP 3A4 et du CYP 3A5.

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

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

Interactions médicament-aliments

Il n'existe aucune interaction connue entre ONGLYZA et les aliments. Comme le jus de pamplemousse inhibe faiblement la biotransformation dépendante du CYP 3A4 dans la paroi intestinale, son administration avec ONGLYZA pourrait entraîner une hausse modérée du taux plasmatique de saxagliptine.

Interactions médicament-plantes médicinales

La survenue d'interactions entre ONGLYZA et des produits à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Effet du médicament sur les résultats d'analyses de laboratoire

La survenue d'interactions entre ONGLYZA et les analyses de laboratoire n'a pas été établie.

Effet du médicament sur le mode de vie

Les effets d'ONGLYZA sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, ONGLYZA ne devrait pas nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations sur l'administration

ONGLYZA (saxagliptine) peut être pris avec ou sans aliments.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'ONGLYZA s'établit à 5 mg, une fois par jour.

Insuffisance rénale : L'emploi d'ONGLYZA est déconseillé en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, notamment en cas de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse.

Insuffisance hépatique : L'emploi d'ONGLYZA est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave en raison du manque d'expérience d'emploi clinique de cet agent chez ce type de patients.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONGLYZA n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, ONGLYZA ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'est pas nécessaire de modifier la dose d'ONGLYZA uniquement parce que le patient est âgé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ESSAIS CLINIQUES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose d'ONGLYZA, il doit prendre cette dose dès qu'il se rend compte de son oubli. Toutefois, il ne faut pas doubler la dose d'ONGLYZA au cours d'une même journée.

SURDOSAGE

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

En cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La saxagliptine est un puissant inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible. La saxagliptine a une plus grande affinité sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine se fixe au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et inhibe longtemps cette enzyme⁵. Chez les patients atteints de diabète de type 2, la saxagliptine exerce son effet en ralentissant l'inactivation des hormones incrétines, dont le GLP-1 (glucagon-like peptide-1), de sorte que le taux de GLP-1 actif (intact) est plus élevé.

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

les cellules alpha du pancréas, entraînant de ce fait une baisse de la production hépatique de glucose.

Le taux de GLP-1 est faible en présence de diabète de type 2⁷, mais la saxagliptine entraîne l'augmentation du taux de GLP-1 actif. En faisant augmenter le taux de GLP-1 actif, la saxagliptine stimule la libération postprandiale d'insuline et fait baisser le taux postprandial de glucagon circulant d'une façon glucodépendante. En présence d'hyperglycémie chez le patient atteint de diabète de type 2, ces modifications des taux d'insuline et de glucagon peuvent se traduire par une baisse du taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et des glycémies à jeun et postprandiale³.

Pharmacodynamique

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

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

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la saxagliptine a été caractérisée de manière exhaustive chez des sujets sains et des patients atteints de diabète de type 2 (Tableau 2).

Tableau 2 **Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la saxagliptine chez le sujet sain**

	C_{max} (ng/mL)	Demi-vie (h)	ASC ng·h/mL	Élimination rénale (mL/min)
Dose orale unique (5 mg), moyennes	24	2,5	78	230

La saxagliptine est rapidement absorbée après son administration par voie orale, la C_{max} étant habituellement atteinte dans les 2 heures suivant l'administration au sujet à jeun. La C_{max} et l'ASC augmentent en proportion de la dose. Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine par des sujets sains, l'ASC_(0-∞) moyenne de la saxagliptine et de son principal métabolite s'établissait à 78 et à 214 ng·h/mL, respectivement. Les valeurs correspondantes de la C_{max} s'élevaient à 24 et à 47 ng/mL. Les coefficients de variation de la C_{max} et de l'ASC chez un même sujet étaient inférieurs à 12 %.

Après la prise orale d'une dose unique de 5 mg de saxagliptine par des sujets sains, la demi-vie (t_{1/2}) plasmatique terminale moyenne de la saxagliptine est de 2,5 heures, et la t_{1/2} moyenne de l'inhibition de la DPP-4 plasmatique est de 26,9 heures. L'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique dure au moins 24 heures après la prise orale d'ONGLYZA. Le médicament ne s'accumule pas de manière significative, même après son administration unique quotidienne répétée aux doses étudiées. L'élimination de la saxagliptine et de son principal métabolite n'est pas fonction de la dose ni du temps quand la saxagliptine est administrée une fois par jour en doses allant de 2,5 à 400 mg durant 14 jours. Les résultats tirés d'un modèle d'exposition par type de patients incitent à penser que la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite est comparable chez le sujet sain et le patient atteint de diabète de type 2.

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

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

Métabolisme : Le métabolisme de la saxagliptine dépend principalement des isoenzymes 3A4 et 3A5 du système du cytochrome P450 (CYP 3A4 et CYP 3A5). Le principal métabolite de la

saxagliptine est également un inhibiteur compétitif de la DPP-4 dont l'action est sélective et réversible, et qui a 2 fois moins de pouvoir inhibiteur que la molécule mère.

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

Pharmacocinétique du principal métabolite : La C_{\max} et l'ASC relatives au principal métabolite de la saxagliptine augmentent en proportion de la dose de saxagliptine administrée. Après la prise orale de doses uniques de saxagliptine allant de 2,5 à 400 mg, avec des aliments ou à jeun, les valeurs moyennes de l'ASC du principal métabolite ont été de 2 à 7 fois supérieures aux valeurs d'exposition à la molécule mère exprimées en moles. Après la prise orale d'une dose unique de 10 mg de saxagliptine à jeun, la $t_{1/2}$ terminale moyenne du principal métabolite s'est élevée à 3,1 heures; aucune accumulation notable du métabolite n'a été observée après l'administration unique et répétée de doses de saxagliptine se situant dans la plage étudiée.

Cas particuliers

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique de la saxagliptine n'a pas été étudiée chez les enfants. Par conséquent, ONGLYZA ne doit pas être administré aux patients de moins de 18 ans.

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

Sexe : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie selon que le sujet est un homme ou une femme. La pharmacocinétique de la saxagliptine est comparable chez l'homme et chez la femme. L'exposition au principal métabolite est plus élevée d'environ 25 % chez les femmes que chez les hommes, mais la portée clinique de cette différence est inconnue.

Race : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie suivant l'appartenance raciale du patient. Dans le cadre d'un modèle analytique d'exposition, on a comparé la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite chez 309 sujets de race blanche et 105 sujets appartenant à 6 autres groupes raciaux. On n'a observé aucune différence significative entre ces 2 populations quant à la pharmacocinétique de la saxagliptine et de son principal métabolite.

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

Insuffisance rénale : On a mené une étude ouverte afin de comparer la pharmacocinétique de la saxagliptine prise en dose unique (10 mg) chez des sujets (8 par groupe) atteints d'insuffisance rénale chronique plus ou moins grave et des sujets ayant une fonction rénale normale. Cette étude a porté sur des cas d'insuffisance rénale considérée bénigne (clairance de la créatinine [ClCr] > 50, mais ≤ 80 mL/min), modérée (ClCr de 30 à ≤ 50 mL/min) ou grave (ClCr < 30 mL/min), ainsi que sur des cas de néphropathie terminale traitée par hémodialyse. L'évaluation de la clairance de la créatinine était fondée sur la créatininémie et l'équation de Cockcroft-Gault :

$$\text{ClCr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)} \{ \times 0,85 \text{ chez les femmes} \}}{[72 \times \text{créatininémie (mg/dL)}]}$$

En présence d'insuffisance rénale bénigne, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est 1,2 et 1,7 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale. Comme l'écart observé n'est pas assez important pour avoir une portée clinique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'insuffisance rénale bénigne.

En présence d'insuffisance rénale modérée ou grave, ou de néphropathie terminale exigeant l'hémodialyse, l'ASC de la saxagliptine et de son principal métabolite est 2,1 et 4,5 fois plus grande qu'en présence d'une fonction rénale normale. L'emploi d'ONGLYZA est donc déconseillé dans ces cas.

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Température : Conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Autres recommandations : Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et conditionnement

ONGLYZA (saxagliptine) dosé à 5 mg est offert en comprimé de couleur rose, rond, biconvexe et pelliculé, portant les inscriptions « 5 » d'un côté et « 4215 » de l'autre, à l'encre bleue.

Les comprimés à 5 mg sont offerts en plaquettes alvéolées, dans des boîtes de 30 ou de 100 comprimés.

Chaque boîte d'ONGLYZA contient une notice où sont mentionnés des renseignements destinés aux patients.

Composition

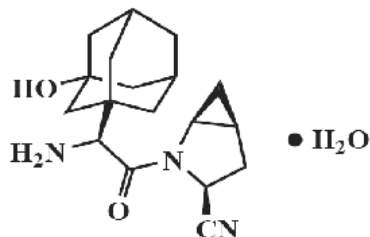
Ingrédients non médicinaux des comprimés ONGLYZA : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage des comprimés contient les ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, talc et oxydes de fer. L'encre de l'inscription contient du FD&C bleu n° 2 (indigotine) et de la gomme laque.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	saxagliptine monohydratée ^a
Nom chimique :	(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(2 <i>S</i>)-amino(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]déc-1-yl) acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydraté ou (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(2 <i>S</i>)-amino(3-hydroxytricyclo[3.3.1.1 ^{3,7}]dec-1-yl)acétyl]-2-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile monohydraté
Formule et masse moléculaires :	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ ·H ₂ O 333,43 (315,41 anhydre)
Formule développée :	



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

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

ESSAIS CLINIQUES

Caractéristiques démographiques et plan de l'étude

Tableau 3 Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques, suivant l'indication

Méthodologie	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	N ^{bre} de sujets par groupe de traitement Sujets ≥ 65 ans Sujets ≥ 75 ans	Âge moyen (plage)	Sexe (% H/F)
Ajout à la metformine				
Étude multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, à double insu	metformine sans insu (de 1500 à 2500 mg) et saxagliptine, 5 mg ou placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine, 5 mg = 191 ≥ 65 ans = 32 ≥ 75 ans = 2 Placebo = 179 ≥ 65 ans = 26 ≥ 75 ans = 3	55 ans (26 à 76)	54/46
Ajout à une sulfonylurée				
Étude multicentrique, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, à double insu	glyburide sans insu (7,5 mg) et saxagliptine, 5 mg ou glyburide sans insu (7,5 mg) et glyburide à double insu (2,5 mg, pour un total quotidien de 10 mg pouvant être porté à 15 mg)/placebo Voie orale, 24 semaines	Saxagliptine, 5 mg = 253 ≥ 65 ans = 42 ≥ 75 ans = 3 Placebo = 267 ≥ 65 ans = 52 ≥ 75 ans = 5	55 ans (18 à 77)	45/55

Résultats de l'étude

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'emploi d'ONGLYZA (saxagliptine) à 5 mg a entraîné une amélioration cliniquement pertinente et statistiquement significative comparativement au placebo du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale, y compris la glycémie 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Ajout à la metformine

En tout, 743 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu et avec répartition aléatoire et contrôlé par placebo, d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ONGLYZA en association avec de la metformine par des patients dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7 et 10 % inclusivement) par

l'emploi de metformine seule. Pour être admissible à cette étude, il fallait recevoir la metformine en dose d'entretien (de 1500 à 2550 mg/jour) depuis au moins 8 semaines.

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

Pris en dose de 5 mg en association avec la metformine, ONGLYZA a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale que l'association placebo-metformine (Tableau 4).

Tableau 4 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association ONGLYZA-metformine[§]

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

GPP = glycémie postprandiale

HPGO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

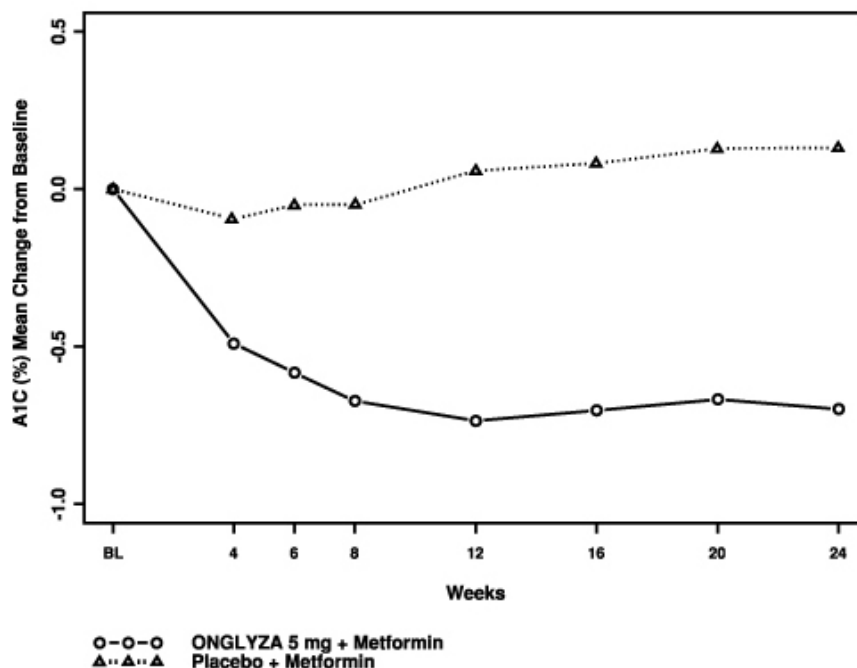
§ Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude avant le traitement de secours par la pioglitazone.

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

a Valeur $p < 0,0001$, comparaison avec le placebo

Le pourcentage moyen de modification du taux d'HbA_{1c} de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la Figure 1. Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (43,5 et 16,6 %, respectivement). La baisse de la glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale était significativement plus importante chez les patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) et la metformine plutôt que le placebo et la metformine (-3,2 et -1,0 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo plutôt qu'ONGLYZA avec la metformine (27 et 13 %) ont dû abandonner le traitement parce que leur glycémie était mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les plus importantes modifications moyennes corrigées du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à ONGLYZA ont été observées chez les patients dont les taux d'HbA_{1c} étaient les plus élevés au départ. Durant cette étude, les effets du traitement sur les paramètres lipidiques étaient comparables pour ONGLYZA et le placebo. De même, le changement du poids corporel a été comparable dans les groupes recevant ONGLYZA et le placebo (baisse de 0,9 kg dans les 2 groupes).

Figure 1 **Modification moyenne du taux d'HbA_{1c} de départ durant l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association ONGLYZA-metformine***



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

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

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

Ajout à une sulfonylurée

En tout, 768 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à cet essai à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo d'une durée de 24 semaines visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'ONGLYZA en association avec une sulfonylurée chez des patients dont la glycémie était mal équilibrée (taux d'HbA_{1c} entre 7,5 et 10 % inclusivement) malgré l'emploi d'une sulfonylurée seule en dose inférieure à la dose maximale. Pour être admissible à cette étude, il fallait recevoir une sulfonylurée en dose inférieure à la dose maximale depuis au moins 2 mois. Durant cette étude, on a comparé ONGLYZA pris en association avec une dose intermédiaire et fixe de sulfonylurée, à une sulfonylurée seule prise en dose plus forte.

Les patients qui remplissaient les critères d'admission ont participé durant 4 semaines à une période de préparation à simple insu comportant un régime alimentaire et un programme d'exercice ainsi que l'administration de glyburide à raison de 7,5 mg une fois par jour. Après cette période de préparation, les patients admissibles dont le taux d'HbA_{1c} se situait entre 7 et 10 % inclusivement ont reçu 2,5 ou 5 mg d'ONGLYZA et 7,5 mg de glyburide, ou un placebo et une dose quotidienne totale de 10 mg de glyburide, suivant une répartition aléatoire. La dose de glyburide pouvait être portée à jusque 15 mg/jour dans le groupe recevant le placebo. L'augmentation de la dose de glyburide n'était pas autorisée dans les groupes recevant ONGLYZA. En cas d'hypoglycémie, l'investigateur pouvait à sa discrétion réduire la dose de glyburide une fois durant l'étude de 24 semaines dans n'importe lequel des groupes. La dose quotidienne finale de glyburide a atteint 15 mg/jour chez environ 92 % des patients recevant le placebo. Les patients qui n'ont pas atteint la glycémie cible fixée durant l'étude ont reçu de la metformine, comme traitement de secours, en plus d'ONGLYZA et du glyburide ou le placebo et du glyburide en dose plus forte. L'augmentation des doses d'ONGLYZA n'était pas autorisée durant cette étude.

Pris en dose de 5 mg en association avec le glyburide, ONGLYZA a entraîné une amélioration significativement plus importante du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale que l'association placebo-glyburide en dose plus forte (Tableau 5). Le pourcentage moyen de modification du taux d'HbA_{1c} de départ durant cette étude de 24 semaines est illustré à la Figure 2. Le taux cible de moins de 7 % (peu importe le taux d'HbA_{1c} de départ) a été atteint par une proportion significativement plus élevée de patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) et le glyburide plutôt que le placebo et le glyburide en dose plus forte (22,8 et 9,1 %, respectivement). La glycémie postprandiale mesurée 2 heures après l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale a baissé significativement davantage chez les patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) et le glyburide plutôt que le placebo et le glyburide en dose plus forte (-1,9 et 0,4 mmol/L). Par ailleurs, une plus forte proportion de patients recevant le placebo et le glyburide en dose plus forte plutôt qu'ONGLYZA (5 mg) avec le glyburide (30 et 17 %) ont dû abandonner le traitement parce que leur glycémie était mal équilibrée ou recevoir un traitement de secours pour atteindre la glycémie cible fixée. Les plus importantes modifications moyennes corrigées du taux d'HbA_{1c} obtenues grâce à ONGLYZA ont été observées chez les patients qui avaient les taux d'HbA_{1c} les plus élevés au départ. Durant cette étude, ONGLYZA s'est comparé au placebo pour ce qui est des effets du traitement sur les paramètres lipidiques. On a observé de faibles hausses du poids corporel

chez les patients qui recevaient ONGLYZA (5 mg) avec le glyburide et l'association placebo-glyburide en dose plus forte (0,8 et 0,3 kg, respectivement; p = 0,012).

Tableau 5 Paramètres glycémiques à la 24^e semaine de l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association ONGLYZA-glyburide[§]

Paramètre d'efficacité	ONGLYZA à 5 mg + glyburide à 7,5 mg	Placebo + glyburide en dose plus forte
Taux d'HbA_{1c} (%)	n = 250	n = 264
Valeur de départ (moyenne)	8,5	8,4
Modification de la valeur de départ (moyenne corrigée [±])	-0,6	0,1
Écart avec groupe témoin (moyenne corrigée [±])	-0,7 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(de -0,9 à -0,6)	
Pourcentage de patients atteignant un taux < 7 %	23 % ^a (57/250)	9 % (24/264)
Glycémie à jeun (mmol/L)	n = 252	n = 265
Valeur de départ (moyenne)	9,7	9,7
Modification de la valeur de départ (moyenne corrigée [±])	-0,5	0,04
Écart avec groupe témoin (moyenne corrigée [±])	-0,6 ^b	
Intervalle de confiance à 95 %	(de -0,9 à -0,2)	
GPP 2 h après l'HGPO (mmol/L)	n = 202	n = 206
Valeur de départ (moyenne)	17,5	17,9
Modification de la valeur de départ (moyenne corrigée [±])	-1,9	0,4
Écart avec groupe témoin (moyenne corrigée [±])	-2,3 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(de -2,9 à -1,7)	
ASC de la GPP 3 h après l'HGPO (mmol·min/L)	n = 195	n = 204
Valeur de départ (moyenne)	2794	2875
Modification de la valeur de départ (moyenne corrigée [±])	-278	66
Écart avec groupe témoin (moyenne corrigée [±])	-344 ^a	
Intervalle de confiance à 95 %	(de -433 à -254)	

GPP = glycémie postprandiale

HPGO = épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

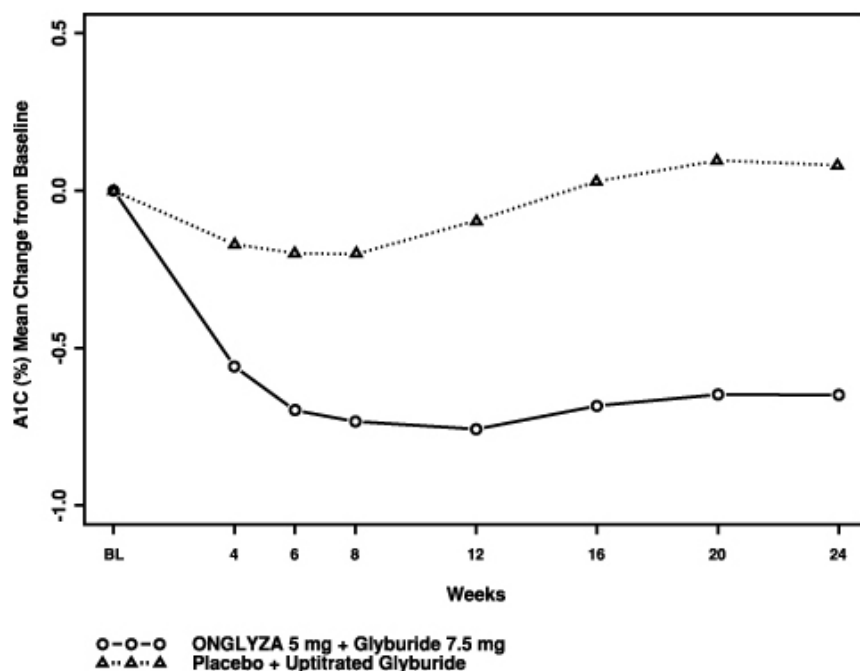
§ Population incluse dans l'analyse en intention de traiter fondée sur la dernière observation faite durant l'étude avant le traitement de secours par la metformine.

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

a Valeur p < 0,0001, comparaison avec l'association placebo-glyburide en dose plus forte

b Valeur p = 0,0020, comparaison avec l'association placebo-glyburide en dose plus forte

Figure 2 **Modification moyenne du taux d'HbA_{1c} de départ durant l'étude contrôlée par placebo portant sur l'association ONGLYZA-glyburide ***



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

Étude contrôlée de prolongation de longue durée

Les patients qui avaient participé à toutes les évaluations prévues durant l'étude principale de 24 semaines sans avoir besoin d'un traitement de secours antihyperglycémiant étaient admissibles au volet de prolongation de longue durée à double insu. Parmi les patients qui avaient entrepris le traitement de 24 semaines, 227 (89,7 %) et 235 (88 %) recevaient respectivement ONGLYZA (5 mg) en association avec le glyburide et le placebo en association avec le glyburide en dose plus forte. Les patients qui recevaient ONGLYZA durant l'étude principale ont continué de recevoir cet agent à la même dose durant le volet de prolongation. Le changement du taux d'HbA_{1c} pour le groupe recevant ONGLYZA (5 mg) et le glyburide (cas observés = 99, RADO = 243) comparativement au groupe recevant le placebo et le glyburide en dose plus forte (cas observés = 61, RADO = 253) s'établissait à -0,6 % à la 50^e semaine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dans des conditions *in vitro*, la saxagliptine et son principal métabolite exercent un puissant effet inhibiteur réversible sur la DPP-4, une enzyme pour laquelle ils ont plus d'affinité que pour les autres enzymes DPP, dont la DPP-8 et la DPP-9. La saxagliptine et son principal métabolite se fixent au site de liaison de la DPP-4 durant une longue période et en prolongent

l'activité, mais ne se lie pas de façon durable aux autres enzymes, dont la DPP-8 et la DPP-9. Dans le cadre des essais sur cellules, la saxagliptine a fortement inhibé l'activité de la DPP ancrée à la surface des lymphocytes T, mais n'inhibe pas l'activation *in vitro* ou *in vivo* des lymphocytes T.

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

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

Les ASC liées à la dose n'entraînant pas de telles modifications correspondaient à 1 à 3 fois la dose recommandée chez l'homme.

Pouvoir cancérogène

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

Pouvoir mutagène

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

Effet sur la reproduction

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

Effet sur le développement

Aucune des doses de saxagliptine étudiées chez la rate ou la lapine n'a eu d'effet tératogène. À la dose la plus forte, d'au moins 240 mg/kg/jour (≥ 1560 fois l'exposition [ASC] observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme), la saxagliptine a causé chez les fœtus des rates un léger retard réversible de l'ossification des os du bassin. On a observé

des manifestations de toxicité chez les mères et une baisse du poids des fœtus après l'administration de 900 mg/kg/jour (correspondant à 8290 fois la dose recommandée chez l'homme). Chez les lapines, les effets de la saxagliptine se sont limités à des modifications mineures du squelette observées seulement après l'administration de doses toxiques pour les mères (200 mg/kg/jour, soit 1420 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme).

Administrée à des rates à compter du 6^e jour de la gestation jusqu'au 20^e jour de la lactation, la saxagliptine a occasionné une baisse du poids corporel des ratons mâles et femelles issus seulement des mères qui avaient reçu cet agent en dose toxique (≥ 250 mg/kg/jour, soit ≥ 1690 fois l'exposition observée après l'administration de la dose recommandée chez l'homme). Aucune manifestation de toxicité fonctionnelle ou comportementale n'a été observée chez les petits des rates, peu importe la dose de saxagliptine étudiée.

BIBLIOGRAPHIE

1. Augeri DJ, Robl JA, Betebenner DA *et al.* Discovery and preclinical profile of saxagliptin (BMS-477118): A highly potent, long-acting, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *J Med. Chem.* 2005;48:5025-37.
2. Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Canadian J Diabetes* 2008;32(Suppl. 2) : S1 à S225.
3. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2929-40.
4. Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS *et al.* Mechanism of Gly-Pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biochem Biophys* 2006;445:9-18.
5. Metzler WJ, Yanchunas J, Weigelt C *et al.* Involvement of DPP-IV catalytic residues in enzyme saxagliptin complex formation. *Protein Sci.* 2008;17:240-50.
6. Rosenstock J, Sankoh S et List JF. Glucose-lowering activity of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Met* 2008;10:376–86.
7. Vilsboll T, Krarup T, Deacon C, Madsbad S, Holst J. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagons-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50(3):609-613.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

ONGLYZA^{MC}

comprimés de saxagliptine

(sous forme de chlorhydrate de saxagliptine)

La présente notice constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ONGLYZA et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Elle n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ONGLYZA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

RAISON D'UTILISER CE MÉDICAMENT

ONGLYZA est utilisé en association avec la metformine ou une sulfonylurée, pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2 lorsqu'un régime alimentaire, l'exercice et la metformine ou une sulfonylurée seule ne permettent pas d'en assurer une maîtrise adéquate.

EFFETS DE CE MÉDICAMENT

ONGLYZA fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). ONGLYZA contribue à améliorer le taux de sucre dans le sang après un repas. ONGLYZA aide aussi à abaisser le taux sanguin de sucre entre les repas ainsi que la quantité de sucre produite par l'organisme.

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

L'insuline est une hormone qui aide à maîtriser le taux de sucre (glucose) dans le sang. Quand vous avez le diabète de type 2, votre organisme ne fabrique pas suffisamment d'insuline et/ou l'insuline fabriquée par votre organisme n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Le glucose s'accumule alors dans le sang, ce qui peut entraîner de graves problèmes de santé.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas ONGLYZA si vous êtes allergique à l'un des ingrédients qu'il contient ou à d'autres médicaments de la classe des inhibiteurs de la DPP-4.

INGRÉDIENT MÉDICINAL

L'ingrédient actif d'ONGLYZA est la saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine).

INGRÉDIENTS NON MÉDICINAUX IMPORTANTS

Les comprimés ONGLYZA contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique et stéarate de magnésium. En outre, leur enrobage contient les produits inactifs suivants : alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, talc et oxydes de fer. L'encre de l'inscription contient du FD&C bleu n° 2 (indigotine) et de la gomme laque.

FORMES PHARMACEUTIQUES

ONGLYZA est offert en comprimés renfermant 5 mg de saxagliptine (sous forme de chlorhydrate de saxagliptine).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre ONGLYZA, mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez le diabète de type 1;
- vous souffrez ou avez souffert d'acidocétose diabétique (hausse du taux de corps cétoniques dans le sang ou l'urine);
- vous avez eu une réaction allergique à ONGLYZA ou à d'autres inhibiteurs de la DPP-4;
- vous avez ou avez eu des problèmes de rein;
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Énumérez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance, de médicaments en vente libre ou de produits à base de plantes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Suivez les directives de votre médecin.

DOSE HABITUELLE

La dose recommandée chez l'adulte est de 5 mg, pris une fois par jour, avec ou sans aliments.

SURDOSAGE

Si vous pensez avoir pris une quantité excessive d'ONGLYZA, communiquez sur-le-champ avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison le plus proche.

DOSE OUBLIÉE

Si vous avez oublié de prendre une dose d'ONGLYZA, prenez-la le plus vite possible, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et continuez à prendre le médicament selon l'horaire habituel. Ne prenez pas une double dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires ayant fréquemment été observés avec ONGLYZA sont les suivants : infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires et maux de tête. L'hypoglycémie peut être plus fréquente chez les patients déjà traités au moyen d'une sulfonylurée. Si vous présentez des symptômes d'hypoglycémie, vous devez mesurer votre taux de sucre et, s'il est bas, prendre immédiatement les mesures qui s'imposent afin de le corriger. Vous devez par la suite communiquer avec votre professionnel de la santé. Parmi les symptômes d'hypoglycémie, on compte tremblements, transpiration, battements de cœur rapides, vision modifiée, faim, maux de tête et changement d'humeur.

La prise d'ONGLYZA peut entraîner des réactions allergiques (hypersensibilité), comme une éruption cutanée, de l'urticaire ou une enflure du visage, des lèvres et de la gorge. Si vous éprouvez de tels symptômes, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous présentez un effet secondaire inhabituel ou si un des effets secondaires énumérés ci-dessus ne disparaît pas ou s'aggrave, avisez-en votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Réaction allergique (urticaire, enflure du visage, des lèvres ou de la gorge)		X	X
Peu fréquent	Éruption cutanée	X		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez un effet inattendu lors du traitement par ONGLYZA.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés à la température ambiante (15 à 30 °C).
Gardez les comprimés ONGLYZA hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada, à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

REMARQUE : La notice RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS contient l'information la plus récente au moment de l'impression.

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, aux adresses suivantes :

www.bmscanada.ca et www.astrazeneca.ca
ou en communiquant avec Bristol-Myers Squibb Canada au 1-866-463-6267.

Cette notice a été préparée par :
Bristol-Myers Squibb Canada, Montréal (Québec) H4S 0A4 et
AstraZeneca Canada Inc. Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

ONGLYZA^{MC} est une marque de commerce de Bristol-Myers Squibb Company, utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada.

Le logo d'AstraZeneca est une marque de commerce du groupe AstraZeneca.

Dernière révision : 14 septembre 2009