

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LE
MÉDICAMENT**

Pr KAZANO®

alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine) et chlorhydrate de metformine
Comprimés à 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1000 mg

Code ATC : A10BD13

Association de médicaments hypoglycémiants oraux

Takeda Canada Inc. Oakville (Ontario) L6H 0J8 www.takedacanada.com	Date de rédaction : 18 octobre 2018
--------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

Numéro de contrôle de la présentation : 217455

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	25
SURDOSAGE.....	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	35
CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ESSAIS CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	48
TOXICOLOGIE.....	50
RÉFÉRENCES.....	54
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	57

Pr **KAZANO**[®]

alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine) et chlorhydrate de metformine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Voie orale	Comprimés à 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1 000 mg	Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

KAZANO[®] est indiqué pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un diabète sucré de type 2 :

- comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique chez les patients dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine ou chez les patients qui sont déjà traités par l'association d'alogliptine et de metformine;
- en association avec la pioglitazone lorsque le régime alimentaire et l'activité physique plus une bithérapie par la metformine et la pioglitazone ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie;
- en association avec l'insuline, lorsque l'insuline et la metformine ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

Gériatrie (patients âgés d'au moins 65 ans) :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Toutefois, l'augmentation graduelle de la dose de KAZANO[®] doit se faire avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale et cardiaque dans cette population. KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS). Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale pour faciliter la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de KAZANO[®] chez les enfants n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données à ce sujet. Par conséquent, KAZANO[®] ne doit pas être utilisé dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

KAZANO[®] est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Les patients atteints d'un diabète sucré instable et/ou insulinodépendant (type 1).
- Les patients présentant une acidose métabolique aiguë ou chronique, notamment une cétoacidose diabétique, avec ou sans coma, ou des antécédents de cétoacidose avec ou sans coma. La cétoacidose diabétique doit être traitée par de l'insuline.
- Les patients ayant des antécédents d'acidose lactique, quels que soient les facteurs déclencheurs.
- En présence de maladie rénale ou d'insuffisance rénale, lorsque la fonction rénale n'est pas connue, et chez les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la plage des valeurs normales ou une clairance de la créatinine anormale (< 60 mL/min), pouvant également résulter d'affections comme le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus du myocarde aigu et la septicémie (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- En cas de consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Les patients atteints de dysfonctionnement hépatique grave, puisque le dysfonctionnement hépatique grave a été associé à des cas d'acidose lactique. KAZANO[®] doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats de laboratoire indiquant la présence d'une maladie hépatique.
- En cas de collapsus cardiovasculaire et dans les états pathologiques associés à l'hypoxémie comme l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à l'hyperlactacidémie.
- Dans des conditions de stress, notamment en cas d'infection grave, de traumatisme ou de chirurgie et pendant la phase de rétablissement qui suit.
- Les patients atteints de déshydratation grave.
- Hypersensibilité connue à l'alogliptine, à la metformine ou à l'un des ingrédients de la préparation (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour obtenir une liste complète, voir les sections FORMES POSOLOGIQUES et COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.
- Le traitement par KAZANO[®] doit être arrêté temporairement chez les patients devant subir des examens radiographiques nécessitant l'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés, car l'utilisation de ces produits peut entraîner une altération aiguë de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Pendant la grossesse et l'allaitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine pendant le traitement par KAZANO[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Acidose lactique**).
- Il faut mettre en garde les patients contre la consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, lors du traitement par KAZANO[®], car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le lactate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Acidose lactique**).

Système cardiovasculaire

Alogliptine

Insuffisance cardiaque congestive : L'expérience clinique dans l'emploi de l'alogliptine est limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III et IV de la New York Heart Association (NYHA). KAZANO[®] doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

Metformine

États hypoxiques : Le collapsus cardiovasculaire (choc) quelle qu'en soit la cause, l'insuffisance cardiaque congestive aiguë, l'infarctus du myocarde aigu et d'autres affections caractérisées par une hypoxémie ont été associées à une acidose lactique et peuvent également causer une azotémie prénale. Lorsque ces événements surviennent chez des patients traités par KAZANO[®], il faut arrêter le traitement rapidement.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatique

Metformine

Puisque l'insuffisance hépatique grave a été associée à des cas d'acidose lactique, KAZANO[®] doit généralement être évité chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats de laboratoire indiquant la présence d'une maladie hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Alogliptine

Il y a eu des cas signalés après la commercialisation d'insuffisance hépatique mortelle ou non chez les patients traités par l'alogliptine, mais certains rapports ne contiennent pas suffisamment d'information pour établir la cause probable.

Les patients atteints d'un diabète de type 2 peuvent présenter une stéatose hépatique susceptible de causer des anomalies aux tests de la fonction hépatique, et ils peuvent aussi présenter d'autres formes de maladie du foie, dont la plupart peuvent être traitées ou prises en charge. Il est donc recommandé d'obtenir un bilan hépatique et d'évaluer le patient avant d'instaurer le traitement par l'alogliptine. KAZANO[®] doit être instauré avec prudence chez les patients présentant des anomalies aux tests de la fonction hépatique.

Réaliser rapidement les tests de la fonction hépatique chez les patients qui signalent des symptômes pouvant indiquer une lésion hépatique, notamment la fatigue, l'anorexie, une gêne abdominale supérieure du côté droit, des urines foncées ou la jaunisse. Dans ce contexte clinique, si le patient présente des élévations cliniquement significatives du taux d'enzymes hépatiques et si les anomalies aux tests hépatiques persistent ou s'aggravent, il faut interrompre le traitement par l'alogliptine et effectuer des examens pour établir la cause probable.

L'alogliptine n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Alogliptine

Pancréatite

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec l'alogliptine lors des essais cliniques et après la commercialisation. Des cas de pancréatite aiguë, notamment des cas mortels ou non de pancréatite hémorragique ou nécrosante, ont été signalés chez des patients prenant KAZANO[®] et d'autres agents de la même classe. Après instauration du traitement par KAZANO[®], il convient de surveiller attentivement l'apparition de signes ou symptômes de pancréatite. Si l'on soupçonne une pancréatite, le traitement par KAZANO[®] doit être arrêté rapidement et une prise en charge appropriée doit être instaurée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves chez les patients traités par KAZANO[®], notamment des cas d'anaphylaxie, d'angioedème et des réactions cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalées après la commercialisation et ont été associées à d'autres inhibiteurs de la DPP-4. Un seul cas de maladie sérique a été observé avec KAZANO[®] lors d'un essai clinique. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut envisager d'arrêter le traitement par KAZANO[®]. Utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angioedème avec un autre inhibiteur de la DPP-4, car on ignore si ces patients ont une prédisposition à l'angioedème avec KAZANO[®].

Système endocrinien et métabolisme

Metformine

Acidose lactique : L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais grave et potentiellement mortelle, qui peut survenir en raison de l'accumulation de metformine pendant le traitement par KAZANO[®]; lorsqu'elle survient, elle est mortelle dans près de 50 % des cas. L'acidose lactique peut également survenir en association avec un certain nombre d'affections physiopathologiques, notamment le diabète sucré, et en présence d'une importante hypoperfusion et hypoxémie des tissus. L'acidose lactique est caractérisée par des taux élevés de lactate sanguin (> 5 mmol/L), une baisse du pH sanguin, des déséquilibres électrolytiques avec augmentation du trou anionique et une augmentation du rapport lactate/pyruvate. Lorsque la metformine est la cause de l'acidose lactique, les taux plasmatiques de metformine sont généralement supérieurs à 5 mcg/mL.

L'incidence signalée de l'acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine est très faible (environ 0,03 cas/1 000 années-patients, avec environ 0,015 cas mortels/1 000 années-patients). Les cas signalés sont survenus principalement chez des patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale importante, notamment la maladie rénale intrinsèque et l'hypoperfusion rénale, souvent dans le contexte de plusieurs problèmes médicaux et chirurgicaux concomitants et de pharmacothérapies multiples concomitantes.

Le risque d'acidose lactique est plus élevé chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive nécessitant une prise en charge pharmacologique, en particulier les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive instable ou aiguë qui sont exposés à un risque d'hypoperfusion et d'hypoxémie. En particulier, le traitement des personnes âgées doit être accompagné d'une surveillance attentive de la fonction rénale. Le traitement par la metformine ne doit pas être instauré chez les patients âgés de 80 ans ou plus à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre que la fonction rénale n'est pas réduite, car ces patients sont plus susceptibles de présenter une acidose lactique. Le risque d'acidose lactique augmente avec le niveau de dysfonctionnement rénal et avec l'âge du patient. On peut donc réduire considérablement le risque d'acidose lactique en surveillant régulièrement la fonction rénale chez les patients qui prennent de la metformine et en utilisant la dose minimale efficace de metformine.

De plus, la prise de metformine doit être rapidement arrêtée en présence de toute affection associée à l'hypoxémie, à la déshydratation ou à la septicémie. Comme l'insuffisance hépatique peut considérablement limiter la capacité d'éliminer le lactate, la metformine doit généralement être évitée chez les patients présentant des signes cliniques ou des résultats de laboratoire indiquant la présence d'une maladie hépatique.

Il faut mettre en garde les patients contre la consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, lors du traitement par la metformine, car la consommation d'alcool potentialise l'effet du chlorhydrate de metformine sur le métabolisme du lactate. De plus, le traitement par la metformine doit être arrêté temporairement avant tout examen radiographique avec agent de contraste intravasculaire et pour toute intervention chirurgicale.

L'apparition de l'acidose lactique est souvent subtile et accompagnée seulement de symptômes non spécifiques comme une sensation de malaise, des myalgies, une détresse respiratoire, une somnolence accrue et une détresse abdominale non spécifique. Une acidose plus marquée peut être accompagnée également d'hypothermie, d'hypotension et de bradyarythmies résistantes. Le patient et le médecin doivent être conscients de l'importance possible de tels symptômes et il faut indiquer au patient qu'il doit avertir immédiatement le médecin s'ils se produisent. La metformine doit être arrêtée jusqu'à ce que la situation soit clarifiée. Il peut être utile de vérifier les taux d'électrolytes et de cétones sériques, la glycémie, et s'il y a lieu, le pH sanguin, les taux de lactate et même les taux sanguins de metformine. Lorsque le patient est stabilisé à une dose de metformine, les symptômes gastro-intestinaux, qui sont fréquents à l'instauration du traitement, ne sont probablement pas liés au médicament. La survenue ultérieure de symptômes gastro-intestinaux peut être due à une acidose lactique ou à une autre maladie grave.

Les concentrations plasmatiques de lactate veineux à jeun au-dessus de la limite supérieure de la normale, mais inférieures à 5 mmol/L chez les patients prenant de la metformine ne sont pas forcément le signe d'une acidose lactique imminente et peuvent s'expliquer par d'autres

mécanismes, notamment par un diabète mal maîtrisé ou une obésité, une activité physique vigoureuse ou des problèmes techniques lors de la manipulation des échantillons.

Une acidose lactique doit être soupçonnée chez tout patient diabétique présentant une acidose métabolique sans signe de cétoacidose (cétonurie et cétonémie).

L'acidose lactique représente une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier. Chez un patient présentant une acidose lactique et qui prend de la metformine, le médicament doit être arrêté immédiatement et des mesures générales de soutien doivent être mises en œuvre rapidement. Étant donné que le chlorhydrate de metformine est dialysable (avec une clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques), une hémodialyse rapide est recommandée pour corriger l'acidose et éliminer la metformine accumulée. Cette prise en charge conduit souvent à une résolution rapide des symptômes et au rétablissement (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système cardiovasculaire, Hépatique et Fonction rénale**).

Les médecins doivent apprendre à leurs patients à reconnaître les symptômes qui peuvent être un signal d'apparition d'une acidose lactique. En cas d'acidose de type quelconque, le traitement par KAZANO[®] doit être interrompu immédiatement.

Modification de l'état clinique des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 préalablement maîtrisé : Comme KAZANO[®] contient de la metformine, tout patient atteint d'un diabète sucré de type 2 préalablement maîtrisé par KAZANO[®] qui présente des résultats de laboratoire anormaux ou une maladie clinique (en particulier une maladie vague et mal définie) doit faire rapidement l'objet d'une évaluation pour déceler la présence de cétoacidose ou d'acidose lactique. L'évaluation doit porter sur les taux d'électrolytes et de cétones sériques, la glycémie et, s'il y a lieu, le pH sanguin, et les taux sanguins de lactate, de pyruvate et de metformine. Si une acidose de l'une ou l'autre forme survient, KAZANO[®] doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en œuvre.

Hypoglycémie

L'incidence de l'hypoglycémie était plus élevée comparativement au témoin actif dans les études sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la metformine avec la pioglitazone, et plus élevée comparativement au placebo dans les études sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la metformine avec l'insuline.

L'insuline est connue pour causer l'hypoglycémie. On peut donc envisager de réduire la dose d'insuline pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque le médicament est utilisé en association avec l'alogliptine.

Une hypoglycémie peut survenir lorsque l'apport calorique est insuffisant, lorsqu'une activité physique exigeante n'est pas compensée par une supplémentation calorique, ou en cas d'utilisation concomitante d'autres agents hypoglycémisants (comme les sulfonyles et l'insuline) ou d'éthanol. Les patients âgés, invalides ou dénutris et ceux qui présentent une insuffisance surrénalienne ou hypophysaire ou une intoxication alcoolique sont particulièrement

sensibles aux effets hypoglycémiques. L'hypoglycémie est parfois difficile à reconnaître chez les personnes âgées et chez les personnes qui prennent des inhibiteurs β -adrénergiques.

Il faut conseiller aux patients d'être prudents pendant la conduite automobile ou l'utilisation de machines lorsqu'un risque d'hypoglycémie est présent.

Perte de maîtrise glycémique : Lorsqu'un patient stabilisé par un traitement antidiabétique est exposé à un stress comme de la fièvre, un traumatisme, une infection ou une intervention chirurgicale, il peut y avoir une perte temporaire de la maîtrise glycémique. Dans ce cas, il est parfois nécessaire d'interrompre le traitement par KAZANO[®] et d'administrer temporairement de l'insuline. KAZANO[®] peut être réinstauré après la résolution de la crise aiguë. Chez de nombreux patients, l'efficacité des médicaments antidiabétiques oraux pour abaisser la glycémie jusqu'à une valeur cible diminue au bout d'un certain temps. Ce phénomène, qui peut être dû à la progression de la maladie sous-jacente ou à une diminution de la réponse au médicament, porte le nom d'échec secondaire, qui se distingue de l'échec primaire dans lequel le médicament est inefficace pendant le traitement initial.

Si un échec secondaire se produit avec KAZANO[®], d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Taux de vitamine B₁₂ : Une baisse d'absorption de la vitamine B₁₂ a été signalée chez certains patients. Il est donc conseillé de mesurer les taux de vitamine B₁₂ sérique au moins tous les un à deux ans chez les patients qui suivent un traitement à long terme par KAZANO[®].

Une diminution des taux sériques de vitamine B₁₂ à des valeurs inférieures à la normale, sans manifestations cliniques, a été observée chez environ 7 % des patients recevant de la metformine lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines. Cette diminution, qui est probablement due à l'interférence avec l'absorption de vitamine B₁₂ du complexe facteur intrinsèque-vitamine B₁₂, est toutefois très rarement associée à de l'anémie et semble rapidement réversible à l'arrêt de la metformine ou de la supplémentation en vitamine B₁₂. Il est conseillé de mesurer les paramètres hématologiques chaque année chez les patients qui prennent KAZANO[®] et toute anomalie apparente doit faire l'objet d'examen et d'une prise en charge appropriés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Peau

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4, y compris l'alogliptine, après leur commercialisation. Les patients dont le cas a été signalé 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 aviser les patients de signaler l'apparition de cloques ou d'érosions au cours d'un traitement par KAZANO[®]. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par KAZANO[®] et envisager d'orienter le patient vers un dermatologue afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat.

Fonction rénale

KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Acidose lactique, Gériatrie (patients âgés d’au moins 65 ans) et Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Metformine

La metformine est connue pour être excrétée en grande partie par les reins, et le risque d’accumulation de metformine et d’acidose lactique augmente avec le niveau de l’insuffisance rénale. Par conséquent, les patients présentant des taux de créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la plage des valeurs normales pour leur âge ne doivent pas prendre KAZANO[®]. Chez les patients âgés, l’ajustement à la hausse de la dose de KAZANO[®] doit être fait avec prudence pour déterminer la dose minimale produisant un effet adéquat sur la glycémie, car le vieillissement est associé à une réduction de la fonction rénale. La fonction rénale doit être surveillée régulièrement chez les patients âgés.

La prudence est particulièrement de rigueur dans les cas où la fonction rénale peut devenir insuffisante, par exemple à l’instauration d’un traitement antihypertenseur ou diurétique et lorsqu’on amorce un traitement par un AINS.

Utilisation de médicaments concomitants susceptibles d’agir sur la fonction rénale ou l’élimination de la metformine : Les médicaments concomitants qui peuvent agir sur la fonction rénale ou entraîner des modifications hémodynamiques importantes ou interférer avec l’élimination de la metformine, notamment les médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES), doivent être utilisés avec prudence.

Administration d’agents de contraste iodés : L’administration intravasculaire d’agents de contraste iodés lors des examens radiographiques peut entraîner une insuffisance rénale qui a été associée à une acidose lactique chez les patients recevant la metformine. Il faut par conséquent arrêter le traitement par KAZANO[®] au moment de l’examen ou avant celui-ci, et ne pas le réinstaurer avant 48 heures plus tard, et seulement après une réévaluation montrant que la fonction rénale est normale (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Considération périopératoire

Le traitement par KAZANO[®] doit être interrompu temporairement pour toute intervention chirurgicale (à l’exception des interventions mineures non associées à une consommation restreinte d’aliments et de liquides). Le traitement par KAZANO[®] doit être interrompu deux jours avant une intervention chirurgicale et ne doit être rétabli que lorsque le patient recommence à s’alimenter par voie orale et que la fonction rénale a été évaluée comme étant normale.

Consommation d'alcool

L'alcool est connu pour potentialiser l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Il faut donc mettre en garde les patients contre la consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, lors du traitement par KAZANO[®].

Populations particulières

Femmes enceintes

L'emploi de KAZANO[®] ou de ses ingrédients chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée. Les études chez les animaux n'indiquent pas d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité développementale (voir TOXICOLOGIE). Par mesure de précaution, KAZANO[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Compte tenu des renseignements récents indiquant que les valeurs de glycémie anormales pendant la grossesse sont associées à une incidence accrue d'anomalies congénitales, l'opinion consensuelle des experts est que l'insuline doit être utilisée pendant la grossesse pour maintenir la glycémie aussi proche que possible des valeurs normales.

Femmes qui allaitent

On ignore si, chez l'humain, l'alogliptine est excrétée dans le lait maternel. Chez le rat, l'alogliptine passe dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.

La metformine est excrétée en petites quantités dans le lait humain. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. KAZANO[®] ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de KAZANO[®] chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, KAZANO[®] ne doit pas être utilisé dans cette population.

Gériatrie (patients âgés de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Toutefois, l'augmentation graduelle de la dose de KAZANO[®] doit se faire avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale et cardiaque dans cette population. KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale pour faciliter la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance des paramètres glycémiques : Des mesures périodiques de la glycémie et du taux d'HbA1c doivent être effectuées, afin d'abaisser ces taux dans la plage des valeurs normales. L'HbA1c est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise glycémique à long terme.

Surveillance des paramètres hématologiques : Une surveillance initiale et périodique des paramètres hématologiques (p. ex. hémoglobine/hématocrite et indices érythrocytaires) doit être effectuée au moins une fois par an.

Surveillance de la fonction rénale : La fonction rénale doit être surveillée avant d'amorcer un traitement par KAZANO[®], et elle doit être surveillée régulièrement par la suite :

- au moins une fois par an chez les patients dont la fonction rénale est normale;
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont les taux de créatinine sérique sont égaux ou supérieurs à la limite supérieure de la normale et chez les patients âgés.

Surveillance de la fonction hépatique : Il est recommandé d'obtenir un bilan hépatique et d'évaluer le patient avant d'instaurer le traitement par KAZANO[®].

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Les études cliniques menées pour confirmer l'efficacité et l'innocuité de KAZANO[®] ont porté sur l'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine sous forme de comprimés séparés. Toutefois, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés KAZANO[®] sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées en concomitance sous forme de comprimés séparés.

L'information fournie est fondée sur un total de 7 151 patients atteints d'un diabète sucré de type 2, dont 2 414 patients traités par l'alogliptine à 25 mg/jour et la metformine (500 mg/jour – 3 400 mg/jour), qui ont participé à 7 études cliniques de phase III à double insu, contrôlées par placebo ou par traitement actif. Ces études ont évalué les effets de l'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine sur la maîtrise glycémique et leur innocuité en traitement d'association initial, en bithérapie chez les patients initialement traités par la metformine seule, et en traitement d'appoint à la pioglitazone ou à l'insuline.

Le profil d'innocuité de l'association d'alogliptine et de metformine correspond à celui de chacun des composants d'après les essais cliniques pour l'alogliptine et d'après les données complètes disponibles pour la metformine. À ce sujet, la section suivante décrit les effets indésirables de chacun des composants de KAZANO[®] (alogliptine/metformine) qui sont signalés dans leurs monographies respectives.

Alogliptine

L'alogliptine a été généralement bien tolérée lors des études cliniques contrôlées avec une incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par l'alogliptine à 25 mg comparable à celle chez les patients sous placebo. Les événements indésirables les plus souvent signalés au cours d'une étude de phase II et d'une étude de phase III regroupées portant sur 3 750 patients traités par l'alogliptine à 25 mg (avec ou sans autres antidiabétiques oraux, incluant la metformine) étaient les céphalées (5,7 %), une infection des voies respiratoires supérieures (5,7 %) et une rhinopharyngite (5,6 %).

L'incidence des événements indésirables graves était faible dans les deux groupes de traitement (5,7 % pour l'alogliptine à 25 mg et 3,2 % pour le placebo). L'événement indésirable grave lié au traitement le plus souvent signalé avec l'alogliptine à 25 mg était l'hypoglycémie (0,12 %). Les principales causes de l'arrêt du traitement chez les personnes recevant l'alogliptine à 25 mg/jour survenant plus souvent qu'avec le placebo était une diminution de la clairance rénale de la créatinine (0,6 %), une augmentation de la créatinine dans le sang (0,2 %), une insuffisance rénale (0,2 %), des vomissements (0,1 %), un œdème périphérique (0,1 %), de l'anxiété (< 0,1 %) et une insuffisance cardiaque congestive (< 0,1 %)

Pancréatite

Dans une analyse regroupée de 14 études de phase II et III, dont un essai sur les résultats cardiovasculaires, la pancréatite a été signalée chez 11 patients sur 5 902 (0,2 %) ayant reçu l'alogliptine à 25 mg une fois par jour, comparativement à 5 patients sur 5 183 (< 0,1 %) ayant reçu les agents de comparaison (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique). Au cours de l'étude terminée et portant sur les résultats cardiovasculaires, une pancréatite a été signalée chez 10 sujets (0,4 %) au sein du groupe recevant l'alogliptine et chez 7 sujets (0,3 %) faisant partie du groupe placebo, ce qui équivaut à des taux de déclaration de 3 et 2 événements par 1 000 années avec l'alogliptine et le placebo, respectivement.

Réactions d'hypersensibilité graves

Des événements cutanés graves et un seul événement de maladie sérique ont été déclarés chez des patients ayant reçu des doses thérapeutiques d'alogliptine dans les essais cliniques. Après la commercialisation, des cas d'anaphylaxie, d'angioedème et de réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés avec l'alogliptine (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité).

Metformine

Les événements indésirables les plus fréquemment associés à la metformine (alogliptine/metformine) sont la diarrhée, les nausées et les maux d'estomac.

Acidose lactique :

L'incidence signalée de l'acidose lactique chez les patients recevant du chlorhydrate de metformine est très faible (environ 0,03 cas/1 000 années-patients, avec environ 0,015 cas mortels/1 000 années-patients) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et SURDOSAGE).

Réactions gastro-intestinales : très fréquentes (> 1/10). Les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, nausée, vomissements, ballonnements abdominaux, flatulence et anorexie) sont les réactions les plus fréquentes à la metformine et sont environ 30 % plus fréquentes chez les patients traités par la metformine en monothérapie que chez ceux recevant un placebo, en particulier pendant l'instauration du traitement par la metformine. Ces symptômes sont généralement transitoires et disparaissent spontanément au cours d'un traitement continu. Occasionnellement, il peut être utile de réduire temporairement la dose. Comme les symptômes gastro-intestinaux survenant pendant l'instauration du traitement semblent liés à la dose, on peut les réduire en augmentant graduellement la dose et en prescrivant

aux patients de prendre la metformine (chlorhydrate de metformine) avec les repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le traitement par la metformine doit être temporairement interrompu en cas de diarrhée et/ou de vomissements intenses, car ils peuvent causer une déshydratation et une azotémie pré rénale.

Pour les patients qui sont stabilisés par la metformine, des symptômes gastro-intestinaux non spécifiques ne doivent être attribués au traitement que si une maladie intercurrente ou une acidose lactique ont été exclues.

Organes des sens : fréquents ($\geq 1/100$). Pendant l'instauration du traitement par la metformine, les patients se plaignent fréquemment d'altérations du goût (c.-à-d., goût métallique).

Réactions dermatologiques : très rares ($< 1/10\ 000$ et rapports isolés). L'incidence de l'éruption cutanée/dermatite dans des essais cliniques contrôlés est comparable au placebo pour la metformine en monothérapie et à la sulfonylurée pour le traitement par la metformine et une sulfonylurée. Les cas signalés de réactions cutanées, notamment érythème, prurit et urticaire, sont très rares.

Réactions hématologiques : Lors d'essais cliniques contrôlés d'une durée de 29 semaines, environ 9 % des patients recevant la metformine en monothérapie et 6 % des patients recevant la metformine avec une sulfonylurée ont présenté des taux sériques asymptomatiques de vitamine B₁₂ inférieurs à la normale, sans diminution significative des taux d'acide folique sérique. Toutefois, seulement cinq cas d'anémie mégalo-blastique ont été signalés avec l'administration de metformine (aucun lors des études cliniques aux É.-U.) et aucune incidence accrue de neuropathie n'a été observée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme).

La diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂ avec diminution des concentrations sériques pendant l'utilisation à long terme de metformine est rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$). Il est recommandé d'envisager cette étiologie si un patient présente une anémie mégalo-blastique.

Réactions hépatiques : très rares ($< 1/10\ 000$ et rapports isolés). Des anomalies aux épreuves de la fonction hépatique ou une hépatite qui ont disparu à l'arrêt du traitement par la metformine ont été documentées dans des rapports isolés.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les effets indésirables signalés au cours des études contrôlées de phase III, quelle que soit la causalité, chez au moins 1 % des patients traités par l'alogliptine et la metformine, sont présentés au tableau 1 et au tableau 2.

Tableau 1. Effets indésirables survenus en cours de traitement (par terme privilégié) par la metformine + l'alogliptine à 25 mg, ayant une incidence $\geq 1\%$ et supérieure à celle observée avec la metformine + le placebo (Étude SYR-322-MET-008)

Système ou organe/ Terme privilégié	Metformine + Alogliptine à 25 mg (N = 207)	Metformine + Placebo (n = 104)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	2 (1,0 %)	0
Constipation	5 (2,4 %)	1 (1,0 %)
Dyspepsie	5 (2,4 %)	0
Vomissements	3 (1,4 %)	0
Troubles généraux et troubles au site d'administration		
Fatigue	4 (1,9 %)	1 (1,0 %)
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	3 (1,4 %)	0
Œdème périphérique	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)
Infections et infestations		
Bronchite	6 (2,9 %)	2 (1,9 %)
Gastro-entérite	3 (1,4 %)	0
Herpès simplex	2 (1,0 %)	0
Grippe	4 (1,9 %)	0
Périonyxis	2 (1,0 %)	0
Infection virale	3 (1,4 %)	0
Infection mycosique vulvovaginale	2 (1,0 %)	0
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	2 (1,0 %)	0
Lésion	2 (1,0 %)	0
Blessure à un membre	3 (1,4 %)	0
Douleur liée à l'intervention	2 (1,0 %)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte d'appétit	4 (1,9 %)	0

Système ou organe/ Terme privilégié	Metformine + Alogliptine à 25 mg (N = 207)	Metformine + Placebo (n = 104)
Hyperlipidémie	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)
Hyperuricémie	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)
Hyponatrémie	2 (1,0 %)	0
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Dorsalgie	4 (1,9 %)	1 (1,0 %)
Douleurs musculo-squelettiques	4 (1,9 %)	0
Myalgie	2 (1,0 %)	0
Arthrose	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (1,4 %)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	5 (2,4 %)	1 (1,0 %)
Congestion nasale	2 (1,0 %)	0
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés		
Dermatite de contact	3 (1,4 %)	1 (1,0 %)
Peau sèche	2 (1,0 %)	0
Eczéma	2 (1,0 %)	0
Prurit	3 (1,4 %)	0
Éruptions cutanées	5 (2,4 %)	0

Tableau 2. Effets indésirables survenus en cours de traitement (par terme privilégié) par la metformine + l'alogliptine à 25 mg, ayant une incidence $\geq 1\%$ et supérieure à celle observée avec la metformine + le glipizide (Étude SYR-322_305)

Système ou organe/ Terme privilégié	Metformine + Alogliptine à 25 mg (n = 878)	Metformine + glipizide (n = 869)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	37 (4,2 %)	32 (3,7 %)
Neutropénie	10 (1,1 %)	7 (0,8 %)
Troubles de la vue		
Conjonctivite	9 (1,0 %)	8 (0,9 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	22 (2,5 %)	17 (2,0 %)
Constipation	22 (2,5 %)	20 (2,3 %)
Reflux gastro-œsophagien	17 (1,9 %)	8 (0,9 %)
Hémorroïdes	9 (1,0 %)	4 (0,5 %)
Nausées	32 (3,6 %)	21 (2,4 %)
Douleur dentaire	18 (2,1 %)	10 (1,2 %)
Vomissements	22 (2,5 %)	17 (2,0 %)
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	9 (1,0 %)	4 (0,5 %)
Infections et infestations		
Gastro-entérite	25 (2,8 %)	17 (2,0 %)
Rhinopharyngite	67 (7,6 %)	61 (7,0 %)
Pharyngite	20 (2,3 %)	12 (1,4 %)
Pneumonie	14 (1,6 %)	7 (0,8 %)
Sinusite	29 (3,3 %)	29 (3,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	90 (10,3 %)	76 (8,7 %)
Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention		
Contusion	12 (1,4 %)	7 (0,8 %)
Examens		
Augmentation de la tension artérielle	9 (1,0 %)	5 (0,6 %)

Système ou organe/ Terme privilégié	Metformine + Alogliptine à 25 mg (n = 878)	Metformine + glipizide (n = 869)
Augmentation de la protéine C-réactive	22 (2,5 %)	13 (1,5 %)
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	34 (3,9 %)	32 (3,7 %)
Augmentation de la lipase	9 (1,0 %)	4 (0,5 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte d'appétit	9 (1,0 %)	6 (0,7 %)
Hypercholestérolémie	13 (1,5 %)	7 (0,8 %)
Hyperuricémie	14 (1,6 %)	9 (1,0 %)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	42 (4,8 %)	40 (4,6 %)
Spasmes musculaires	11 (1,3 %)	10 (1,2 %)
Douleur thoracique musculo-squelettique	11 (1,3 %)	3 (0,3 %)
Arthrose	21 (2,4 %)	18 (2,1 %)
Arthrose spinale	9 (1,0 %)	6 (0,7 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	61 (6,9 %)	46 (5,3 %)
Neuropathie périphérique	14 (1,6 %)	7 (0,8 %)
Paresthésie	13 (1,5 %)	10 (1,2 %)
Sciatique	9 (1,0 %)	3 (0,3 %)
Troubles rénaux et urinaires		
Lithiase rénale	13 (1,5 %)	6 (0,7 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	9 (1,0 %)	6 (0,7 %)
Douleur oropharyngée	17 (1,9 %)	8 (0,9 %)
Troubles vasculaires		
Hypertension	68 (7,7 %)	65 (7,5 %)

Effets indésirables moins fréquents liés au médicament et survenus au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les effets indésirables additionnels suivants (c.-à-d., non indiqués dans les tableaux 1 et 2 ci-dessus) ont été signalés à une incidence inférieure à 1 % lors des essais cliniques comportant l'association alogliptine + metformine (signalés chez plus d'un patient et de fréquence supérieure à celle de l'agent de comparaison) :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie ferriprive, lymphocytose, lymphopénie, thrombopénie

Troubles cardiaques : extrasystoles ventriculaires

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertiges

Troubles gastro-intestinaux : flatulence, hyperchlorhydrie, douleur dans le haut de l'abdomen

Troubles généraux et troubles au site d'administration : douleur thoracique

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie

Examens : augmentation de l'amylase, augmentation de la clairance rénale de la créatinine, augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase, hausse des enzymes hépatiques, diminution de la numération des plaquettes, perte de poids, gain de poids

Troubles métaboliques et nutritionnels : dyslipidémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie

Troubles du système nerveux : dysgueusie

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite allergique, éruption maculo-papulaire

Troubles vasculaires : crise hypertensive

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Alogliptine

Dans l'ensemble, aucune tendance cliniquement significative n'a été observée pour les résultats de laboratoire anormaux chez les patients traités par de l'alogliptine dans le cadre d'essais cliniques comparativement aux patients sous placebo ou traités par des agents de comparaison actifs.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Alogliptine

Des effets indésirables additionnels ont été signalés après la commercialisation de l'alogliptine, un des composants de KAZANO[®]. Ces effets ont été signalés lorsque l'alogliptine était utilisée seule ou en association avec d'autres agents antihyperglycémiques. Puisque ces effets sont déclarés sur une base volontaire par une population de taille incertaine, il n'est habituellement pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ni d'établir une relation de cause à effet avec

l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie

Troubles gastro-intestinaux : pancréatite aiguë

Troubles hépatobiliaires : dysfonction hépatique, y compris insuffisance hépatique

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : affections cutanées exfoliatives, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, urticaire, pemphigoïde bulleuse

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Alogliptine et metformine

L'administration concomitante de 100 mg d'alogliptine une fois par jour et de 1 000 mg de chlorhydrate de metformine deux fois par jour pendant six jours chez des sujets en bonne santé n'a pas eu d'effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l'alogliptine ou de la metformine.

Aucune étude pharmacocinétique spécifique sur les interactions médicamenteuses n'a été menée pour KAZANO[®]. La section suivante décrit les interactions observées avec chacun des composants de KAZANO[®] (alogliptine/metformine) et qui sont signalées dans leurs monographies respectives.

Alogliptine

L'alogliptine est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP) est négligeable (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). En outre, l'alogliptine ne stimule pas et n'inhibe pas les principaux isoformes CYP humains aux concentrations atteintes avec la dose quotidienne totale recommandée d'alogliptine (c.-à-d., 25 mg). Par conséquent, l'alogliptine ne devrait pas interagir avec les substances qui stimulent, inhibent ou sont des substrats connus des enzymes du cytochrome P450. De plus, les données cliniques semblent indiquer que des interactions avec les inhibiteurs de la glycoprotéine P sont peu probables, et lors des études cliniques, aucune interaction médicament-médicament n'a été observée entre l'alogliptine et d'autres médicaments excrétés par les reins.

Metformine

Certains médicaments peuvent potentialiser l'effet de la metformine, en particulier les médicaments de type sulfonurée utilisés dans le traitement du diabète. L'administration simultanée de ces deux types de médicament peut produire une réaction hypoglycémique, surtout si le patient reçoit déjà d'autres médicaments, qui à leur tour, peuvent potentialiser l'effet des sulfonurées. Ces médicaments comprennent les sulfamides à longue durée d'action, les tuberculostatiques, le phénylbutazone, le clofibrate, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les salicylates, le probénécid et le propranolol.

Chez des volontaires en bonne santé, la metformine n'a pas modifié la pharmacocinétique du propranolol et de l'ibuprofène lorsqu'ils étaient administrés en concomitance lors des études d'interaction à dose unique. La metformine ayant une affinité négligeable pour les protéines plasmatiques, elle est moins susceptible d'interagir avec les médicaments ayant une forte affinité

pour les protéines, comme les salicylates, les sulfamides, le chloramphénicol et le probénécid, comparativement aux sulfonurées qui ont une forte affinité pour les protéines sériques.

Interactions médicament-médicament

Effets des autres médicaments sur l'alogliptine

Les données cliniques indiquent que l'alogliptine n'a pas tendance à produire des interactions lorsqu'elle est administrée en concomitance avec le gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9), le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9), le kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4), la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine P) ou le voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase).

Les résultats des études cliniques démontrent également que la digoxine, la metformine, la cimétidine, la pioglitazone ou l'atorvastatine n'ont pas d'effets cliniquement pertinents sur la pharmacocinétique de l'alogliptine.

Effets de l'alogliptine sur les autres médicaments

Les études *in vitro* indiquent que l'alogliptine n'inhibe pas et ne stimule pas les isoformes du cytochrome P450 aux concentrations atteintes avec la dose recommandée de 25 mg d'alogliptine (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Dans les études *in vitro*, l'alogliptine n'était ni un substrat ni un inhibiteur des principaux transporteurs associés à l'élimination du médicament dans les reins : transporteur d'anions organiques de type 1, transporteur d'anions organiques de type 3 ou transporteur de cations organiques de type 2 (OCT2). De plus, les données cliniques ne semblent pas indiquer d'interaction avec les inhibiteurs ou les substrats de la glycoprotéine P.

Au cours des études cliniques, l'alogliptine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la caféine, de la (*R*)-warfarine, de la pioglitazone, du glyburide, du tolbutamide, de la (*S*)-warfarine, du dextrométhorphan, de l'atorvastatine, du midazolam, d'un contraceptif oral (noréthindrone et éthynyl œstradiol), de la digoxine, de la fexofénadine, de la metformine ou de la cimétidine, ce qui constitue des preuves *in vivo* de la faible propension à causer une interaction avec les substrats des cytochromes P1A2, P3A4, P2D6, P2C9, de la glycoprotéine P et de l'OCT2.

Chez les sujets en bonne santé, l'alogliptine n'a pas eu d'effet sur le temps de prothrombine (TP) ou le rapport international normalisé (RIN) lorsqu'elle était administrée en concomitance avec la warfarine.

Association avec d'autres médicaments antidiabétiques

Les résultats des études comportant de la metformine, de la pioglitazone (thiazolidinédione), du voglibose (inhibiteur de l'alpha-glucosidase) et du glyburide (sulfonylurée) n'ont pas mis en évidence d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions avec la metformine

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique : Le topiramate ou les autres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (p. ex., le zonisamide, l'acétazolamide ou le dichlorphénamide) diminuent souvent le taux de bicarbonate sérique et induisent un trou non anionique, l'acidose métabolique hyperchlorémique. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut induire une acidose métabolique. Utiliser ces médicaments avec prudence chez les patients traités par la metformine, en raison du risque accru d'acidose lactique.

Glyburide : Dans une étude d'interaction à dose unique chez des sujets atteints de diabète non insulino-dépendant (DNID), l'administration concomitante de metformine et de glyburide n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques de la metformine. Des diminutions de l'ASC et de la C_{max} du glyburide ont été observées, mais elles étaient très variables. Le fait que cette étude soit à dose unique et l'absence de corrélation entre les taux sanguins de glyburide et les effets pharmacodynamiques rendent incertaine la signification clinique de cette interaction.

Furosémide : Une étude d'interaction médicamenteuse à dose unique entre la metformine et le furosémide chez des sujets en bonne santé a montré que l'administration concomitante a un effet sur les paramètres pharmacocinétiques des deux composants. Le furosémide augmente de 22 % la C_{max} plasmatique et sanguine et de 15 % l'ASC de la concentration sanguine de la metformine, sans variation significative de la clairance rénale de la metformine. Comparativement à l'administration du furosémide seul, l'administration concomitante avec la metformine diminue de 31 % la C_{max} et de 12 % l'ASC du furosémide et diminue sa demi-vie terminale de 32 %, sans variation significative de la clairance rénale du furosémide. Aucune information n'est disponible au sujet de l'interaction de la metformine et du furosémide administrés en concomitance de façon chronique.

Nifédipine : Une étude d'interaction médicamenteuse à dose unique entre la metformine et la nifédipine chez des volontaires en bonne santé a montré que l'administration concomitante de nifédipine augmente de 20 % la C_{max} et de 9 % l'ASC de la metformine, et augmente la quantité excrétée dans l'urine. Le T_{max} et la demi-vie n'étaient pas modifiés. Il semble que la nifédipine favorise l'absorption de la metformine. La metformine a des effets minimes sur la nifédipine.

Médicaments cationiques : Les médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprime et vancomycine) qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale risquent théoriquement d'interagir avec la metformine en entrant en concurrence pour des systèmes communs de transport dans les tubules rénaux. Une telle interaction a été observée entre la metformine et la cimétidine orale chez des volontaires en bonne santé lors d'études d'interaction médicamenteuse à dose unique et à dose multiple entre la metformine et la cimétidine, avec une augmentation de 60 % des concentrations maximales de metformine dans le plasma et dans le sang entier et une augmentation de 40 % de l'ASC de la

metformine dans le plasma et dans le sang entier. Aucune variation de la demi-vie n'a été observée dans l'étude à dose unique. La metformine n'a pas eu d'effet sur la pharmacocinétique de la cimétidine. Une surveillance attentive du patient et un ajustement prudent de la dose de chlorhydrate de metformine ou du médicament en interaction sont donc recommandés chez les patients qui prennent des médicaments cationiques excrétés par sécrétion tubulaire rénale.

Autres : Certains médicaments ont tendance à produire une hyperglycémie et peuvent entraîner une perte de maîtrise glycémique quand ils sont administrés avec KAZANO[®]. Ces médicaments comprennent les suivants : diurétiques thiazidiques et autres, corticostéroïdes, phénothiazines, produits thyroïdiens, œstrogènes, œstrogène plus progestogène, contraceptifs oraux, phénytoïne, acide nicotinique, sympathomimétiques, inhibiteurs calciques, isoniazide et bêta-2 agonistes.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent diminuer la glycémie. Lorsque de tels médicaments sont administrés à des patients qui reçoivent du chlorhydrate de metformine, les patients doivent être étroitement surveillés afin de maintenir une maîtrise glycémique adéquate.

Une augmentation de 20 % du taux d'élimination de la phenprocoumone (anticoagulant) a été observée lorsqu'elle est utilisée en concomitance avec le chlorhydrate de metformine. Les patients qui reçoivent de la phenprocoumone ou d'autres anticoagulants antagonistes de la vitamine K doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite lorsque les deux types de médicaments sont utilisés simultanément. Dans de tels cas, une augmentation importante du temps d'action de la prothrombine peut survenir à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de metformine, avec un risque accru d'hémorragie.

Interactions médicament-aliments

Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments.

Interactions médicament-produit à base de plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une insuffisance rénale qui engendre une accumulation de metformine et un risque d'acidose lactique.

Interactions médicament-mode de vie

Aucune étude sur les effets de KAZANO[®] liés à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines n'a été effectuée. Il faut conseiller aux patients d'être prudents pendant la conduite automobile ou l'utilisation de machines lorsqu'un risque d'hypoglycémie est présent, notamment lorsque KAZANO[®] est utilisé en association avec une sulfonylurée ou en association avec de l'insuline (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Metformine).

Il faut mettre en garde les patients contre la consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique, lors du traitement par KAZANO[®], car la consommation d'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate (voir CONTRE-INDICATIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose de KAZANO[®] doit être personnalisée en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient sans dépasser la dose quotidienne totale maximale recommandée d'alogliptine (c.-à-d., 25 mg).

Pour les patients qui passent des comprimés séparés d'alogliptine et de metformine à KAZANO[®], l'alogliptine et la metformine doivent être administrées à la dose quotidienne totale déjà prise par le patient; la dose individuelle d'alogliptine doit être divisée par deux, car elle sera prise deux fois par jour alors que la dose de metformine doit rester inchangée.

Pour les patients qui passent des comprimés séparés d'alogliptine et de metformine à KAZANO[®] dans le cadre d'une trithérapie en association avec de l'insuline, la dose d'insuline doit être maintenue, et l'alogliptine et la metformine doivent être administrées à la dose quotidienne totale déjà prise par le patient; la dose individuelle d'alogliptine doit être divisée par deux, car elle sera prise deux fois par jour alors que la dose de metformine doit rester inchangée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

Pour les patients dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine seule, la dose recommandée de KAZANO[®] doit correspondre à 12,5 mg d'alogliptine administrés deux fois par jour (dose quotidienne totale de 25 mg) et à une dose de chlorhydrate de metformine semblable (500 mg, 850 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) à celle déjà prise.

Pour les patients dont la glycémie n'est pas adéquatement maîtrisée par la metformine et la pioglitazone, la dose de thiazolidinédione doit être maintenue et KAZANO[®] doit être administré en concomitance; l'alogliptine doit être administrée à raison de 12,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 25 mg) et le chlorhydrate de metformine à une dose semblable (500 mg, 850 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) à celle déjà prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

KAZANO[®] est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement avec KAZANO[®] et régulièrement par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale).

Insuffisance hépatique

En raison de la metformine qu'il contient, KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Pédiatrie (patients âgés de moins de 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de KAZANO[®] chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données à ce sujet.

Gériatrie

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Toutefois, l'augmentation graduelle de la dose de KAZANO[®] doit se faire avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale et cardiaque dans cette population. KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il est nécessaire de surveiller la fonction rénale pour faciliter la prévention de l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les personnes âgées.

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise aussitôt que possible. Il ne faut pas prendre une dose double au même moment.

Administration

KAZANO[®] doit être pris deux fois par jour en raison de la pharmacocinétique de la metformine qu'il contient. Il doit être pris avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Nous ne disposons d'aucune donnée sur le surdosage de KAZANO[®].

Les doses maximales d'alogliptine administrées lors des essais cliniques étaient des doses uniques de 800 mg à des sujets en bonne santé et des doses de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours à des patients atteints de diabète sucré de type 2 (équivalant respectivement à 32 fois et à 16 fois la dose quotidienne totale recommandée de 25 mg d'alogliptine). Aucun effet indésirable grave n'a été observé à ces doses.

L'acidose lactique doit être exclue. Le médicament doit être arrêté et un traitement de soutien approprié doit être instauré. Des cas de surdosage du chlorhydrate de metformine sont survenus, notamment des cas d'ingestion de quantités supérieures à 50 grammes. Une hypoglycémie a été signalée dans environ 10 % des cas. Une acidose lactique a été signalée dans environ 32 % des cas de surdosage de metformine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme – Acidose lactique). La metformine est dialysable avec une clairance pouvant atteindre 170 mL/min dans de bonnes conditions hémodynamiques. L'hémodialyse peut donc être utile pour éliminer le médicament accumulé chez un patient lorsqu'on soupçonne un surdosage de metformine.

Prise en charge

En cas de surdosage, une surveillance clinique et des mesures de soutien doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

Des quantités minimales d'alogliptine sont éliminées au cours de l'hémodialyse (environ 7 % du médicament ont été éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures). L'hémodialyse présente donc peu d'intérêt pour éliminer l'alogliptine en cas de surdosage. On ignore si l'alogliptine est éliminée au cours de la dialyse péritonéale.

L'hémodialyse est la méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

KAZANO[®] combine deux médicaments antihyperglycémiques qui ont des modes d'action complémentaires et distincts pour améliorer la maîtrise glycémique chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2 : l'alogliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) et la metformine, un membre de la classe des biguanides.

Alogliptine

Des concentrations accrues des hormones incrétines, comme le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le polypeptide insulinothrompique dépendant du glucose (GIP), sont libérées de l'intestin grêle dans la circulation sanguine en réponse aux repas. Ces hormones provoquent la libération glucodépendante d'insuline par les cellules bêta du pancréas, mais sont inactivées par l'enzyme DPP-4 en quelques minutes. Le GLP-1 diminue également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, réduisant ainsi la production de glucose par le foie. Chez les patients atteints d'un diabète de type 2, les concentrations de GLP-1 sont réduites, mais la réponse insulinothrompique au GLP-1 est préservée. L'alogliptine est un inhibiteur puissant, réversible et sélectif de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) qui ralentit l'inactivation des hormones incrétines, ce qui a pour effet d'augmenter leurs concentrations et de réduire la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale d'une façon glucodépendante chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2. En résumé, l'alogliptine devrait améliorer la maîtrise glycémique en inhibant l'activité de la DPP-4.

In vitro, l'alogliptine n'inhibe pas l'activité des autres enzymes apparentées à des concentrations 15 fois supérieures à l'exposition plasmatique humaine moyenne à la dose clinique recommandée. L'alogliptine (CI₅₀ moyenne = 6,9) a une affinité plus de 10 000 fois supérieure pour la DPP-4 que pour les autres enzymes correspondantes, notamment la DPP-8 et la DPP-9.

Metformine

La metformine est un agent antihyperglycémique qui améliore la tolérance au glucose chez les patients atteints d'un diabète de type 2 en abaissant la glycémie basale et postprandiale. La metformine est un dérivé du biguanide produisant un effet antihyperglycémique qui est observé chez les patients ou animaux diabétiques. Ses modes d'action pharmacologiques sont différents de ceux des autres classes d'agents antihyperglycémiques oraux. La metformine peut diminuer la production de glucose hépatique, diminuer l'absorption intestinale du glucose et améliorer la sensibilité à l'insuline en augmentant l'absorption et l'utilisation du glucose périphérique.

Contrairement aux sulfonylurées, la metformine ne produit pas d'hypoglycémie chez les patients atteints d'un diabète de type 2 ou les sujets normaux (sauf dans des circonstances particulières, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie) et ne cause pas d'hyperinsulinémie. Le traitement par la metformine ne modifie pas la sécrétion d'insuline, mais peut en fait diminuer les taux d'insuline à jeun et la réponse insulínique tout au long de la journée.

Pharmacodynamie

Alogliptine

L'administration d'alogliptine à 25 mg chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 a produit une inhibition maximale de la DPP-4 en 1 à 2 heures et supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg et après 14 jours de posologie unique quotidienne. L'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 81 % 24 heures après 14 jours d'administration. La glycémie 4 heures après un repas était constamment réduite par rapport au départ après le déjeuner, le dîner et le souper. Lorsque la moyenne de ces glycémies sur les 3 repas a été calculée et corrigée en fonction des valeurs initiales, un traitement de 14 jours par l'alogliptine à 25 mg a entraîné une réduction moyenne de la glycémie postprandiale après 4 heures comparativement au placebo (1,30 mmol/L p/r à 0,65 mmol/L, respectivement).

Électrophysiologie cardiaque : Lors d'une étude d'évaluation électrocardiographique à simple insu, à répartition aléatoire, à groupes parallèles, contrôlée par placebo et par traitement actif, des sujets en bonne santé ont reçu l'alogliptine à 50 mg une fois par jour (n = 62), l'alogliptine à 400 mg une fois par jour (n = 62) ou un placebo (n = 63) pendant 7 jours. Les données d'ECG ont été recueillies au départ et aux jours 1 et 7 du traitement à 0 heure et à 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 et 23,5 heures après l'administration de la dose. Dans le groupe recevant l'alogliptine à 50 mg, la différence moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 4,5 ms (IC à 90 % : 0,4 à 8,5) 2 heures après la prise de la dose au jour 7 du traitement. Dans le groupe recevant l'alogliptine à 400 mg, la différence moyenne maximale de l'intervalle QTcF par rapport au placebo était de 5,8 ms (IC à 90 % : 1,8 à 9,7) 1 heure après la prise de la dose au jour 7 du traitement. La dose thérapeutique de 25 mg d'alogliptine n'a pas été testée dans cette étude; toutefois, d'après la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique, aucun allongement de l'intervalle QTcF n'est prévu avec la dose de 25 mg, en supposant une C_{\max} moyenne à l'état d'équilibre de 152,78 ng/mL. Aucun effet sur la fréquence cardiaque ou la durée du complexe QRS n'a été observé aux doses de 50 mg et de 400 mg testées dans cette étude.

Metformine

Chez l'humain, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipides. Ces effets ont été observés aux doses thérapeutiques lors d'études cliniques contrôlées, à moyen terme ou à long terme; la metformine réduit les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et de triglycérides.

Pharmacocinétique

Alogliptine

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine étudiés chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 (tableau 3) étaient comparables pour les deux populations.

Tableau 3. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l’alogliptine à l’état d’équilibre (moyenne arithmétique ± É-T) chez les patients atteints d’un diabète sucré de type 2

	T_{max} [*] (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	ASC _(0-24 h) (ng•h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Alogliptine à 25 mg à l’état d’équilibre chez les patients atteints de diabète sucré de type 2	1,1 (0,8, 4,5)	153 ± 39	21,1 ± 8,8	1 474 ± 214	10,4 ± 2,3	299 ± 77

* Le T_{max} est présenté sous forme de médiane (min, max).

Après l’administration de plusieurs doses allant jusqu’à 400 mg pendant 14 jours chez des patients atteints d’un diabète de type 2, l’accumulation de l’alogliptine était minimale avec une augmentation de 34 % de l’exposition totale (c.-à-d. ASC) et de 9 % de l’exposition maximale (C_{max}) à l’alogliptine. L’exposition totale et l’exposition maximale à l’alogliptine ont augmenté proportionnellement pour des doses uniques et multiples d’alogliptine comprises entre 25 mg et 400 mg. Le coefficient de variation inter-sujet pour l’ASC de l’alogliptine était de 17 %.

Les résultats des études de bioéquivalence chez des sujets en bonne santé ont démontré que les comprimés pelliculés KAZANO[®] sont bioéquivalents aux doses correspondantes de l’alogliptine et de la metformine administrées en concomitance sous forme de comprimés séparés.

L’administration concomitante de 100 mg d’alogliptine une fois par jour et de 1 000 mg de chlorhydrate de metformine deux fois par jour pendant six jours chez des sujets en bonne santé n’a pas eu d’effets cliniquement significatifs sur la pharmacocinétique de l’alogliptine ou de la metformine.

L’administration de KAZANO[®] avec des aliments n’a entraîné aucune variation de l’exposition totale (ASC) à l’alogliptine ou à la metformine. Toutefois, la concentration plasmatique maximale moyenne a diminué de 13 % pour l’alogliptine et de 28 % pour la metformine lorsque KAZANO[®] était administré avec des aliments. Il n’y a pas eu de variation du délai avant l’atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) pour l’alogliptine, mais le T_{max} était retardé de 1,5 h pour la metformine. Il est peu probable que ces variations soient significatives sur le plan clinique.

KAZANO[®] doit être pris deux fois par jour en raison de la pharmacocinétique de la metformine qu’il contient. Il doit être pris avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les paramètres pharmacocinétiques de KAZANO[®] chez les patients de moins de 18 ans n’ont pas été établis. Il n’existe pas de données à ce sujet (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La section suivante décrit les propriétés pharmacocinétiques de chacun des composants de KAZANO[®] (alogliptine/metformine) qui sont mentionnées dans leurs monographies respectives.

Absorption

Alogliptine

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine étudiés chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 étaient généralement similaires.

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %.

L'administration avec un repas riche en matières grasses n'a entraîné aucune variation de l'exposition totale et maximale à l'alogliptine. L'alogliptine peut donc être administrée avec ou sans aliments.

Après l'administration de doses orales uniques pouvant atteindre 800 mg chez des sujets en bonne santé, l'alogliptine a été rapidement absorbée avec un pic de concentration plasmatique survenant 1 à 2 heures (T_{max} médian) après la prise de la dose.

Aucune accumulation cliniquement significative après l'administration de doses multiples n'a été observée chez les sujets en bonne santé ou chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2.

L'exposition totale et l'exposition maximale à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement pour les doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (couvrant la plage des doses thérapeutiques). Le coefficient de variation entre sujets pour l'ASC de l'alogliptine était faible (17 %).

Metformine

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg administré à jeun est d'environ 50 à 60 %. D'après les résultats des études utilisant des doses uniques orales de 500 mg à 1 500 mg, et de 850 mg à 2 550 mg de chlorhydrate de metformine en comprimés, la biodisponibilité n'est pas proportionnelle à la dose lorsque la dose augmente, ce qui est dû à une réduction de l'absorption plutôt qu'à une altération de l'élimination. Les aliments diminuent et retardent légèrement l'absorption de la metformine, ce qui se traduit par une diminution d'environ 40 % de la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}), une diminution de 25 % de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration plasmatique en fonction du temps, et une prolongation de 35 minutes du délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) après l'administration d'un seul comprimé de metformine à 850 mg avec des aliments, comparativement à un comprimé de même concentration administré à jeun. On ignore la signification clinique de ces diminutions.

Distribution

Alogliptine

Après une seule dose intraveineuse de 12,5 mg d'alogliptine chez des sujets en bonne santé, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 litres, ce qui indique que le médicament est bien distribué dans les tissus.

L'alogliptine a une affinité de 20 % pour les protéines plasmatiques.

Metformine

Le volume de distribution apparent (V/F) de la metformine après l'administration de doses orales uniques de chlorhydrate de metformine en comprimés à 850 mg était en moyenne de 654 ± 358 L. La metformine a une affinité négligeable pour les protéines plasmatiques, contrairement aux sulfonylurées, qui ont une affinité supérieure à 90 % pour les protéines. La metformine se concentre dans les érythrocytes, probablement en fonction du temps. Aux doses cliniques et aux schémas posologiques habituels du chlorhydrate de metformine en comprimés, les concentrations plasmatiques de metformine à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement < 1 mcg/mL. Lors des essais cliniques contrôlés sur la metformine, les concentrations plasmatiques maximales de metformine n'ont pas dépassé 5 mcg/mL, même aux doses maximales.

Biotransformation

Alogliptine

L'alogliptine est peu métabolisée et 60 à 71 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine.

Deux métabolites mineurs ont été détectés après l'administration d'une dose orale de [14 C]-alogliptine : l'alogliptine N-déméthylée M-I (< 1 % du composé d'origine) et l'alogliptine N-acétylée M-II (< 6 % du composé d'origine). M-I est un métabolite actif et un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-4 similaire à l'alogliptine; M-II n'a pas d'activité inhibitrice envers la DPP-4 ou les autres enzymes DPP. Les données *in vitro* indiquent que les cytochromes P2D6 et P3A4 contribuent au métabolisme limité de l'alogliptine.

Les études *in vitro* indiquent que l'alogliptine ne stimule pas les cytochromes P1A2, P2B6, P2C9, P2C19 ou P3A4 et qu'elle n'inhibe pas les cytochromes P1A2, P2B6, P2C8, P2C9, P2C19, P2D6 ou P3A4 aux concentrations atteintes avec la dose quotidienne totale recommandée de 25 mg d'alogliptine.

L'alogliptine existe principalement sous forme de (*R*)-énantiomère (> 99 %) et subit peu ou pas de conversion chirale *in vivo* en (*S*)-énantiomère. Le (*S*)-énantiomère n'est pas détectable aux doses thérapeutiques.

Metformine

La metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et n'est pas métabolisée dans le foie (aucun métabolite n'a été observé chez l'humain) ni ne subit d'excrétion biliaire.

Élimination

Alogliptine

La dose quotidienne totale recommandée de 25 mg d'alogliptine a été éliminée avec une demi-vie terminale moyenne ($T_{1/2}$) d'environ 21 heures.

Après l'administration d'une dose orale de [14 C]-alogliptine, 76 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans l'urine grâce à une sécrétion tubulaire rénale active et 13 % ont été récupérés dans les fèces.

Metformine

La clairance rénale est environ 3,5 fois plus élevée que la clairance de la créatinine, ce qui indique que la sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de la metformine. Après l'administration orale, environ 90 % du médicament absorbé sont éliminés par la voie rénale dans les 24 premières heures, avec une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ 6,2 heures. Dans le sang, la demi-vie d'élimination est d'environ 17,6 heures, ce qui semble indiquer que la masse érythrocytaire est un compartiment de distribution.

Linéarité

Alogliptine

L'exposition totale ($ASC_{(0-inf)}$) à l'alogliptine après l'administration d'une dose unique était semblable à l'exposition pendant un intervalle posologique ($ASC_{(0-24)}$) après 6 jours de posologie univoque. Ceci montre que l'alogliptine a une cinétique linéaire après l'administration de plusieurs doses.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Alogliptine

Une dose unique de 50 mg d'alogliptine a été administrée à quatre groupes de patients présentant des niveaux variés d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [ClCr] selon la formule de Cockcroft-Gault) :

légère ($ClCr = > 50 \text{ à } \leq 80 \text{ mL/min}$), modérée ($ClCr = \geq 30 \text{ à } \leq 50 \text{ mL/min}$), grave ($ClCr = < 30 \text{ mL/min}$), et une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse.

On a observé une ASC de l'alogliptine environ 1,7 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Toutefois, comme les valeurs de l'ASC de l'alogliptine chez ces patients étaient situées dans la même plage que pour les sujets témoins, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie pour les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, ou une IRT sous hémodialyse, on a observé une exposition systémique à l'alogliptine environ 2 fois et 4 fois plus élevée, respectivement. (Les patients atteints d'IRT ont subi une hémodialyse immédiatement après l'administration de l'alogliptine. D'après les concentrations moyennes de dialysat, environ 7 % du médicament ont été éliminés durant une séance d'hémodialyse de 3 heures.) Par conséquent, pour maintenir les expositions systémiques à l'alogliptine semblables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, les doses d'alogliptine doivent être réduites chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, ou une IRT nécessitant une dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Il n'y avait aucune différence significative quant à l'exposition au métabolite actif, M-I (< 1 % du composé d'origine), chez les patients présentant une insuffisance rénale légère comparativement

aux sujets témoins. L'exposition totale à M-I était environ 2 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et 3 fois plus élevée chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave. Toutefois, les rapports des ASC de M-I/alogliptine étaient similaires chez les sujets témoins et les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une IRT.

Metformine

Chez les patients dont la fonction rénale est diminuée (d'après la clairance de la créatinine mesurée [< 60 mL/min]), les demi-vies de la metformine dans le plasma et dans le sang sont prolongées et la clairance rénale est diminuée proportionnellement à la réduction de la clairance de la créatinine.

Insuffisance hépatique

En raison de la metformine qu'il contient, KAZANO[®] ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Alogliptine

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée, l'exposition totale à l'alogliptine était environ 10 % plus faible et l'exposition maximale environ 8 % plus faible que chez les sujets témoins en bonne santé. L'ampleur de ces réductions n'a pas été jugée significative sur le plan clinique. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores 5 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). L'alogliptine n'a pas fait l'objet d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave (score > 9 sur l'échelle de Child-Pugh) [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

Metformine

Aucune étude pharmacocinétique de la metformine n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Âge, sexe, race

Alogliptine

L'âge (65 ans ou plus), le sexe et la race (blanche, noire ou asiatique) n'ont pas eu d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'alogliptine. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Metformine

Les données limitées issues des études pharmacocinétiques contrôlées de la metformine semblent indiquer que chez les sujets âgés en bonne santé, la clairance plasmatique totale de la metformine est réduite, la demi-vie est prolongée et la C_{max} est augmentée, comparativement aux sujets jeunes en bonne santé. D'après ces données, il semble que la variation des paramètres pharmacocinétiques de la metformine en fonction de l'âge s'explique principalement par une modification de la fonction rénale (MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie).

Le traitement par KAZANO[®] ne doit pas être instauré chez les patients âgés de 80 ans ou plus à moins que la mesure de la clairance de la créatinine ne montre aucune réduction de la fonction rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Acidose lactique).

Pédiatrie

KAZANO[®] n'a pas fait l'objet d'études chez les enfants.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à une température entre 15 °C et 30 °C.

CONSIGNES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières pour KAZANO[®].

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

KAZANO[®] est présenté sous forme de comprimés pelliculés dans les concentrations suivantes :

Concentration	Description
12,5 mg + 500 mg	Comprimé pelliculé biconvexe, ovale et jaune pâle, portant l'inscription « 12.5/500 » gravée sur une face et l'inscription « 322M » gravée sur l'autre face
12,5 mg + 850 mg	Comprimé pelliculé biconvexe, ovale et jaunâtre, portant l'inscription « 12.5/850 » gravée sur une face et l'inscription « 322M » gravée sur l'autre face
12,5 mg + 1 000 mg	Comprimé pelliculé, ovale et jaune pâle, portant l'inscription « 12.5/1000 » gravée sur une face et l'inscription « 322M » gravée sur l'autre face

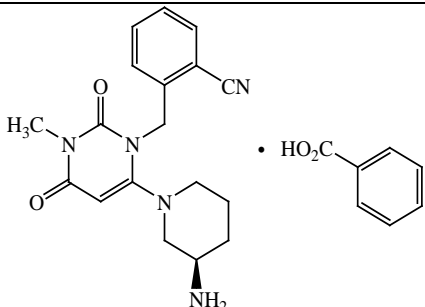
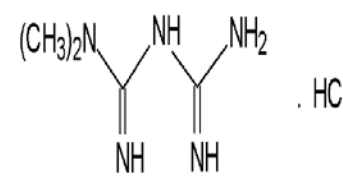
Chaque comprimé KAZANO[®] contient 17 mg de benzoate d'alogliptine, équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 1 000 mg, 850 mg ou 500 mg de chlorhydrate de metformine. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : mannitol, cellulose microcristalline (PH 101 et KG-1000), povidone, crospovidone et stéarate de magnésium. De plus, l'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose (2910), talc, dioxyde de titane et oxyde de fer (jaune).

Les comprimés KAZANO[®] sont fournis dans des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 56 comprimés (dans une boîte en carton [8 plaquettes alvéolées de 7 comprimés]) ou dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique : benzoate d'alogliptine et chlorhydrate de metformine

Nom propre :	benzoate d'alogliptine	chlorhydrate de metformine
Nom chimique :	2-({6-[(3 <i>R</i>)-3-aminopipéridine-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2 <i>H</i>)-yl}méthyl) benzonitrile monobenzoate	chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide
Formule moléculaire :	$C_{18}H_{21}N_5O_2 \cdot C_7H_6O_2$	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	461,51 (sel de benzoate) 339,39 (base libre)	165,63
Formule développée :		
Propriétés physicochimiques :	Poudre cristalline blanche à blanc cassé contenant un carbone asymétrique dans la fraction aminopipéridine. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde, modérément soluble dans le méthanol, l'eau et les solutions aqueuses dans la plage de pH physiologiques; légèrement soluble dans l'éthanol, et très légèrement soluble dans l'octanol et l'acétate d'isopropyle. Point de fusion : 182,5 °C.	Poudre cristalline blanche; inodore ou presque; hygroscopique, de goût amer. Librement soluble dans l'eau et les solutions aqueuses dans la plage de pH physiologiques; légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'acétone et dans le dichlorométhane. Point de fusion : entre 222 °C et 226 °C.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et méthodologie des essais

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques pour une indication spécifique

Traitement d'appoint en association avec la metformine					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients inscrits/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/ femmes)
SYR-322-MET-008	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	MET avec : ALO à 12,5 mg (213/176) ALO à 25 mg (207/165) PBO (104/72) Total (524/413) Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités par la MET seule	527	54,7 ans (22-80)	265 hommes (50,3 %), 262 femmes (49,7 %)
SYR-322-TZD-009	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	PIO + SU ou MET avec : ALO à 12,5 mg (197/153) ALO à 25 mg (199/160) PBO (97/71) Total (493/384) Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités par un TZD (PIO) seul ou en association avec la MET ou une SU	493	55,4 ans (24-80)	287 hommes (58,2 %), 206 femmes (41,8 %)
SYR-322-INS-011	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 3 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	Insuline avec ou sans MET avec : ALO à 12,5 mg (131/83) ALO à 25 mg (129/77) PBO (129/55) Total (389/215) Administration par voie orale Durée du traitement : 26 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités par de l'insuline seule ou en association avec la MET	390	55,4 ans (23-80)	229 femmes (58,7 %), 161 hommes (41,3 %)

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques pour une indication spécifique

Traitement d'appoint en association avec la metformine					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients inscrits/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/ femmes)
01-06-TL-322OPI-004	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu, à 2 groupes de traitement Efficacité (HbA1c)	MET + ALO à 25 mg+ PIO à 30 mg (404/283) MET + PIO à 45 mg (399/243) Total (803/526) Administration par voie orale Durée du traitement : 52 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la MET ($\geq 1\ 500$ mg ou DMT) et la PIO à 30 mg	803	55,1 ans (25-80)	389 femmes (48,4 %), 414 hommes (51,6 %)
SYR-322_305 (ENDURE)	Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par médicament actif Efficacité (HbA1c)	MET + ALO à 12,5 mg (880/472) MET + ALO à 25 mg (885/493) MET + glipizide (874/427) Total (2 639/1 392) Administration par voie orale Durée du traitement : 52 semaines et 104 semaines Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la MET à $\geq 1\ 500$ mg (ou DMT) seule	2 639	55,4 ans (21-80)	1 312 hommes (49,7 %), 1 327 femmes (50,3 %)

Tableau 4. Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques pour une indication spécifique

Traitement d'appoint en association avec la metformine					
N° de l'étude	Méthodologie	Posologie (patients inscrits/ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe (hommes/ femmes)
SYR-322_402 (EXAMINE)	Étude de phase IIIb à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à 2 groupes de traitement Innocuité (temps écoulé entre le moment de la répartition aléatoire et la première survenue de tout événement du principal paramètre d'évaluation composite d'EICVM [décès d'origine CV, IM non mortel et AVC non mortel])	ALO (25 mg, 12,5 mg et 6,25 mg 1 f.p.j. selon la fonction rénale) par rapport à un placebo correspondant Administration par voie orale Durée du traitement : moyenne de 17 mois; participation à l'étude : moyenne de 19 mois Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 et ayant connu un SCA récent	5 380	60,9 ans (26-91)	3 651 hommes (67,9 %), 1 729 femmes (32,1 %)

Résultats des études

Les études cliniques menées pour confirmer l'efficacité de KAZANO[®] ont porté sur l'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine sous forme de comprimés séparés. Toutefois, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés KAZANO[®] sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées en concomitance sous forme de comprimés séparés.

Au total, 7 151 patients atteints de diabète sucré de type 2, dont 2 414 patients traités par l'alogliptine à 25 mg/jour et la metformine, ont participé à 7 études cliniques de phase III à double insu contrôlées par placebo ou par médicament actif, menées pour évaluer les effets de l'alogliptine et de la metformine administrées en concomitance sur la maîtrise glycémique et leur innocuité. Dans ces études, 418 patients (17,3 %) traités par l'association alogliptine à 25 mg/jour + metformine étaient âgés de 65 ans ou plus.

Dans l'ensemble, le traitement par la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine a amélioré la maîtrise glycémique lorsqu'il était administré en traitement d'appoint à la metformine. Ces améliorations ont été déterminées par les réductions statistiquement significatives et pertinentes sur le plan clinique de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) comparativement au témoin entre le début et la fin de l'étude. Les réductions du taux d'HbA1c étaient similaires dans les différents sous-groupes, notamment selon l'âge, le sexe, la race et

l'indice de masse corporelle (IMC). Des réductions cliniquement significatives du taux d'HbA1c comparativement au témoin ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg, quelle que soit la dose du médicament de fond au départ, pour les sujets dont le taux d'HbA1c initial était > 7,5. Les taux initiaux d'HbA1c plus élevés étaient associés à des réductions plus importantes du taux d'HbA1c.

Alogliptine en traitement d'appoint à la metformine (SYR-322-MET-008)

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par le chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847 mg) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c et de la glycémie à jeun entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Figure 1 et Tableau 5). Des améliorations significatives du taux d'HbA1c p/r à l'ajout de placebo ont été notées dès 4 semaines ($p < 0,001$) après le début du traitement par l'alogliptine et elles sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la semaine 26. Des améliorations significatives de la glycémie à jeun (GJ) p/r au placebo ($p < 0,001$) ont été notées dès une semaine après le début du traitement par l'alogliptine, et ces améliorations de la glycémie à jeun sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la semaine 26. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

Les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été nettement plus nombreux (44,4 %) à atteindre des taux d'HbA1c $\leq 7,0$ % à la semaine 26 que ceux recevant le placebo (18,3 %) [$p < 0,001$]. De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été moins nombreux (8,2 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (24,0 %) [$p = 0,003$].

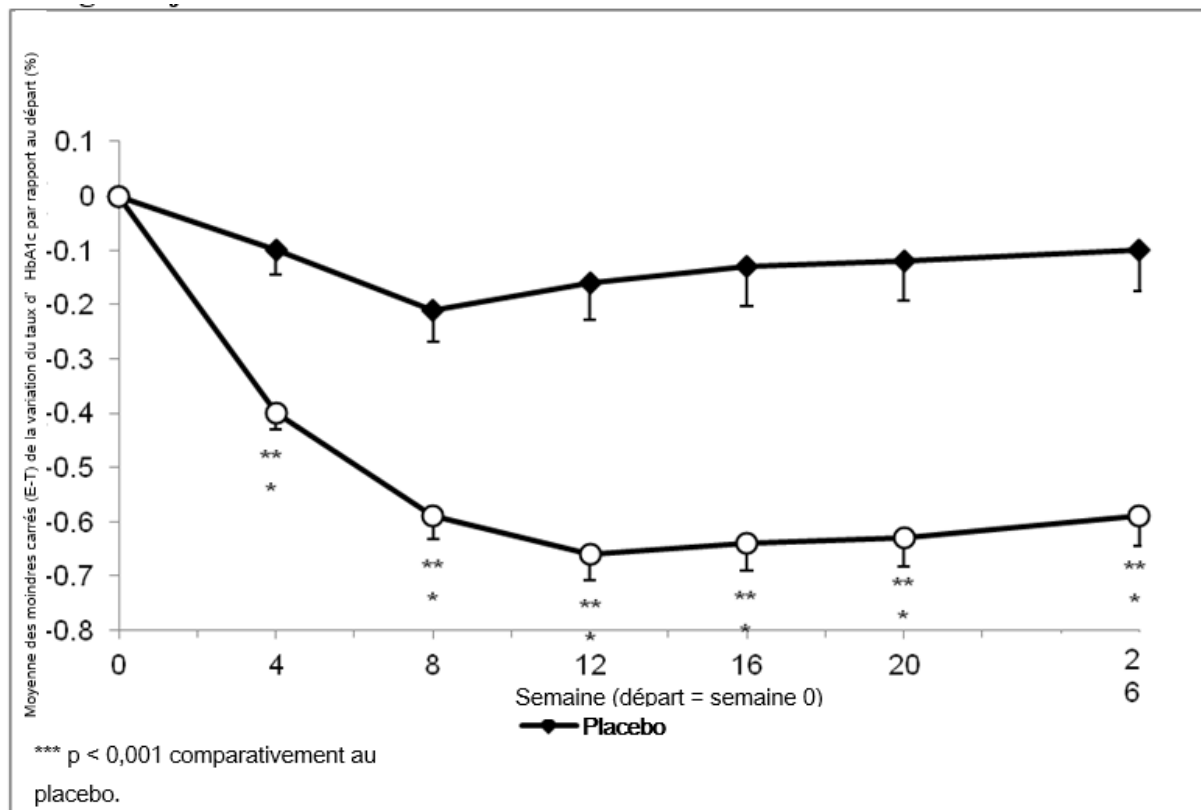
Tableau 5. Paramètres glycémiques à la semaine 26 (étude SYR-322-008)

	Alogliptine 25 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 104
Départ (moyenne)	7,93	8,01
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	-0,59 ± 0,054 (n = 203)	-0,10 ± 0,076 (n = 103)
Différence p/r au placebo [†]	-0,48 %* [-0,67, -0,30]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	44,4 %	18,3 %
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 204	N = 104
Départ (moyenne)	9,54	9,96
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	-0,97 ± 0,14 (n = 204)	0,0 ± 0,20 (n = 104)
Différence p/r au placebo [†]	-0,97 mmol/L* [-1,44, -0,49]	

[†] Moyenne des moindres carrés ± E-T

* $p < 0,001$, [] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

Figure 1. Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque l'alogliptine à 25 mg est ajoutée à la metformine



Alogliptine en traitement d'appoint à la metformine par rapport au glipizide en appoint à la metformine (SYR-322-305) – ENDURE

Au cours d'une étude de 104 semaines visant à évaluer la durabilité de la maîtrise glycémique, des patients ont été répartis au hasard en vue de recevoir l'alogliptine à 25 mg par jour (n = 885), l'alogliptine à 12,5 mg par jour (n = 880) ou le glipizide (n = 874) en traitement d'appoint à la metformine. Les patients recevant le glipizide ont reçu une dose initiale de 5 mg/jour. Après au moins 2 semaines, l'investigateur pouvait augmenter la dose de glipizide par paliers de 5 mg à 4 semaines d'intervalle chez les patients recevant le glipizide qui affichaient une hyperglycémie persistante ($GJ \geq 13,9$ mmol/L), jusqu'à une dose maximale de 20 mg par jour, au cours des 18 semaines suivantes. Par la suite, la dose de glipizide devait être maintenue pendant le reste de l'essai. La dose quotidienne moyenne de glipizide après la période d'ajustement posologique était de 5,2 mg/jour.

L'ajout d'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la metformine (dose moyenne = 1 835 mg) a entraîné des améliorations du taux d'HbA1c aux semaines 52 et 104 par rapport au départ qui étaient statistiquement non inférieures à celles produites par le glipizide et la metformine (dose moyenne = 1 824 mg). En utilisant la méthode du report des dernières observations (LOCF) à 52 semaines chez 537 patients traités conformément au protocole au sein du groupe recevant l'alogliptine à 25 mg plus de la metformine et chez 509 traités conformément

au protocole au sein du groupe recevant le glipizide plus de la metformine, la diminution moyenne de l'HbA1c par rapport au départ était de -0,61 % avec l'alogliptine à 25 mg et de -0,52 % avec le glipizide. Ces résultats se sont maintenus jusqu'à la semaine 104.

Les résultats relatifs aux paramètres secondaires, basés sur l'ensemble de l'analyse complète évalué à la semaine 104 (LOCF), ont montré que le changement moyen par rapport au départ sur le plan de la GJ était de -0,18 mmol/L avec l'alogliptine à 25 mg et de 0,30 mmol/L avec le glipizide. L'alogliptine n'a pas entraîné de variation significative du poids corporel jusqu'à la semaine 104.

Alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone (PIO) (SYR-322-TZD-009)

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la pioglitazone (dose moyenne = 35,0 mg, avec ou sans metformine ou une sulfonyleurée) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA1c (voir la figure 2) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (tableau 6). Au départ, environ 56 % des sujets recevaient de la metformine et 21 % une sulfonyleurée. Des réductions cliniquement significatives du taux d'HbA1c comparativement au placebo ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg, peu importe si les patients recevaient de la metformine ou une sulfonyleurée en concomitance. Les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été nettement plus nombreux (49,2 %) à atteindre des taux d'HbA1c \leq 7,0 % à la semaine 26 que ceux recevant le placebo (34,0 %) [p = 0,004]. De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été moins nombreux (9,0 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (12,4 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

Tableau 6. Paramètres glycémiques à la semaine 26 pour l'alogliptine lorsqu'elle est ajoutée à la pioglitazone (étude SYR-322-009)

	Alogliptine 25 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 199	N = 97
Départ (moyenne)	8,01	7,97
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	0,80 \pm 0,056 (n = 195)	-0,19 \pm 0,081 (n = 95)
Différence p/r au placebo [†]	-0,61 %* [-0,80, -0,41]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c \leq 7 % à la semaine 26	49,2	34,0
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 199	N = 97
Départ (moyenne)	9,41	9,53
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	-1,10 \pm 0,15 (n = 197)	-0,32 \pm 0,21 (n = 97)
Différence p/r au placebo [†]	-0,78 mmol/L* [-1,29; -0,28]	

[†] Moyenne des moindres carrés \pm E-T

* p < 0,01, [] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

Alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone avec la metformine (01-06-TL-322OPI-004)

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la pioglitazone à 30 mg en association avec le chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné des améliorations cliniquement significatives du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 qui étaient statistiquement supérieures à celles produites par le traitement par la pioglitazone à 45 mg en association avec le chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, tableau 7 et figure 2). Avec l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine, des réductions importantes du taux d'HbA1c ont été constamment observées pendant toute la période de traitement de 52 semaines comparativement au traitement par la pioglitazone à 45 mg et la metformine ($p < 0,001$ à tous les points dans le temps). De plus, la variation moyenne de la GJ entre le départ et la semaine 52 pour l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine était nettement plus importante que pour la pioglitazone à 45 mg et la metformine ($p < 0,001$). Les patients recevant l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine ont été nettement plus nombreux (33,2 %) à atteindre des taux d'HbA1c $\leq 7,0$ % à la semaine 52 que ceux recevant la pioglitazone à 45 mg et la metformine (21,3 %) [$p < 0,001$]. De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine ont été moins nombreux (10,9 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant la pioglitazone à 45 mg et la metformine (21,7 %) [$p < 0,001$]. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

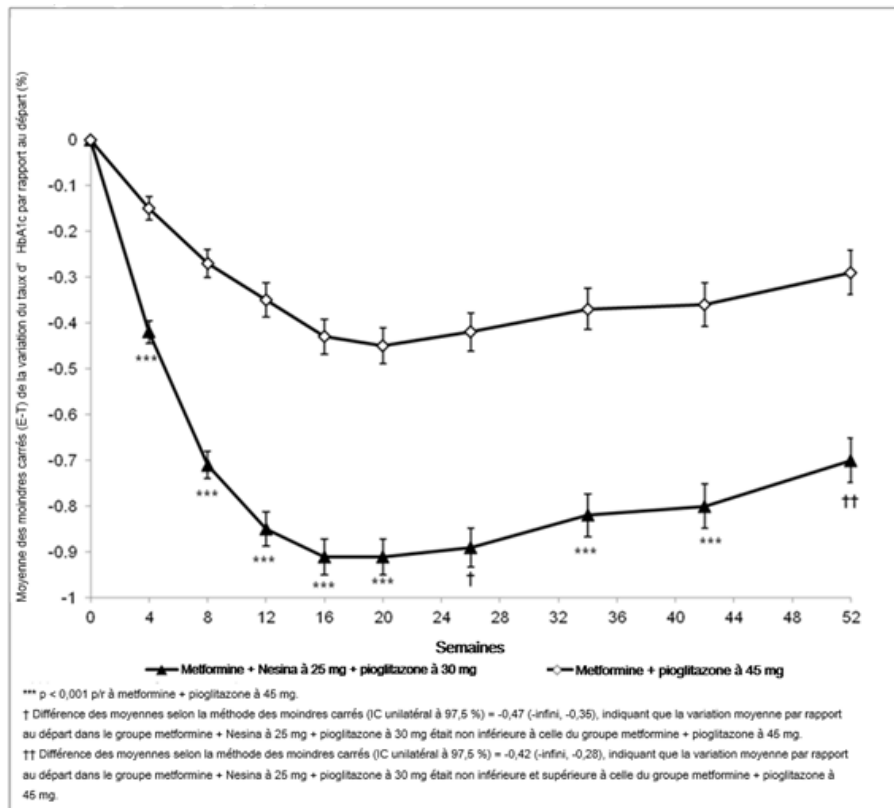
Tableau 7. Paramètres glycémiques à la semaine 52 pour l'alogliptine en traitement d'appoint avec la pioglitazone et la metformine (étude 322OPI-004)

	Alogliptine à 25 mg + chlorhydrate de metformine ($\geq 1 500$) + pioglitazone à 30 mg	Chlorhydrate de metformine ($\geq 1 500$) + pioglitazone à 45 mg
HbA1c (%)	N = 404	N = 399
Départ (moyenne)	8,24	8,14
Variation entre le départ et la semaine 52 (analyse conforme au protocole) [†]	-0,70 \pm 0,048 (n = 303)	-0,29 \pm 0,048 (n = 306)
Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone [†]	-0,42 %* [-infini, -0,28]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 52	33,2	21,3
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 404	N = 399
Départ (moyenne)	8,98	9,00
Variation entre le départ et la semaine 52 (analyse complète) [†]	-0,81 \pm 0,10 (n = 399)	-0,21 \pm 0,10 (n = 396)
Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone [†]	-0,60 mmol/L* <-0,90, -0,32>	

[†] Moyenne des moindres carrés \pm E-T

* $p < 0,001$, [] représente un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %, < > représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

Figure 2 – Variation du taux d’HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque l’alogliptine à 25 mg est ajoutée à la pioglitazone et la metformine



Alogliptine en traitement d’appoint à l’insuline (avec ou sans metformine) (SYR-322-INS-011)

L’alogliptine a été étudiée chez des patients dont le taux initial d’HbA1c était $\geq 8,0$ et qui prenaient de l’insuline à des doses allant de 15 à 100 UI/jour, soit en monothérapie (42 % de l’échantillon total), soit en association avec l’insuline (58 % de l’échantillon total). Les insulines utilisées dans cette étude étaient en majorité mixtes et basales. L’ajout de l’alogliptine à 25 mg une fois par jour à l’insulinothérapie (dose moyenne = 56,5 UI, avec ou sans metformine) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d’HbA1c (voir la figure 3) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l’ajout du placebo (tableau 8). Les taux d’achèvement étaient faibles (42 % des sujets ont terminé dans le groupe placebo et 60 % ont terminé dans le groupe recevant l’alogliptine à 25 mg). Les patients recevant l’alogliptine à 25 mg (19,4 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d’un traitement de secours contre l’hyperglycémie pendant l’étude que ceux recevant le placebo (40 %). Des réductions cliniquement significatives du taux d’HbA1c ont également été observées avec l’alogliptine à 25 mg comparativement au placebo, sans égard au fait que les patients avaient reçu la metformine en concomitance. Des améliorations significatives du taux d’HbA1c p/r au placebo ont été notées dès quatre semaines après le début du traitement par l’alogliptine et elles sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu’à la fin de l’étude. Les patients recevant l’alogliptine à 25 mg ont été plus nombreux (7,8 %) à atteindre des taux d’HbA1c $\leq 7,0$ % à la semaine 26 que ceux recevant le placebo (0,8 %). De plus, les patients recevant l’alogliptine à

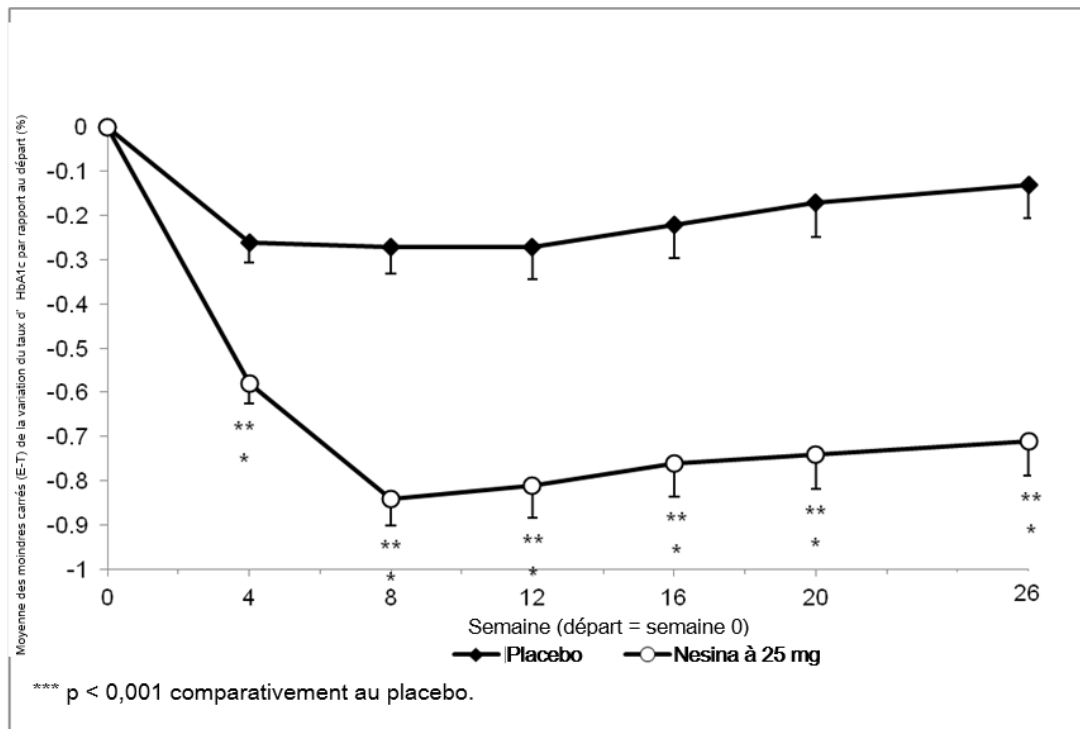
25 mg ont été nettement moins nombreux (19,4 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (40,0 %) [p < 0,001]. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

Tableau 8. Paramètres glycémiques à la semaine 26 pour l'alogliptine en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) [étude 322-INS-011]

	Alogliptine 25 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 129	N = 129
Départ (moyenne)	9,27	9,28
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	-0,71 ± 0,078 (n = 126)	-0,13 ± 0,077 (n = 126)
Différence p/r au placebo [†]	-0,59 %* [-0,80, -0,37]	
Patients (%) obtenant un taux d'HbA1c ≤ 7 % à la semaine 26	7,8	0,8
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 129	N = 129
Départ (moyenne)	10,34	10,88
Variation entre le départ et la semaine 26 [†]	-0,65 ± 0,32 (n = 128)	0,32 ± 0,32 (n = 127)
Différence p/r au placebo [†]	-0,98 mmol/L* [-1,85; -0,09]	

[†] Moyenne des moindres carrés ± ET. * p < 0,05, [] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

Figure 3 – Variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 26 lorsque l'alogliptine à 25 mg est ajoutée à l'insuline



Autres études

Innocuité cardiovasculaire

Au cours d'une étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire prospective, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, le traitement par l'alogliptine a entraîné des taux d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICVM) comparables à ceux observés avec le placebo en association avec le traitement de référence chez des patients atteints de diabète sucré de type 2 et ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu dans les 15 à 90 jours précédant la répartition aléatoire. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport 1:1 en vue de recevoir l'alogliptine ou un placebo. La répartition aléatoire était stratifiée selon le pays et la fonction rénale au moment de la sélection (fonction rénale normale/insuffisance rénale légère p/r à insuffisance rénale modérée/grave incluant une IRT). La dose assignée d'alogliptine était basée sur la fonction rénale au moment de la sélection :

- Les sujets présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu l'alogliptine à 25 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.
- Les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 et < 60 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu l'alogliptine à 12,5 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.
- Les sujets présentant une insuffisance rénale grave ou une IRT (DFGe < 30 mL/min à l'aide de l'équation de l'étude MDRD à la sélection) ont reçu l'alogliptine à 6,25 mg 1 f.p.j. ou un placebo correspondant.

L'étude d'évaluation de l'innocuité cardiovasculaire a été menée auprès de 5 380 patients (67,9 % d'hommes, 32,1 % de femmes) pour examiner l'effet de l'alogliptine comparativement au placebo (en appoint au traitement de référence) sur les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICVM), incluant le délai avant la survenue de tout événement compris dans le paramètre composite regroupant un décès d'origine cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel et/ou un accident vasculaire cérébral non mortel. Au départ, tous les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans, la durée moyenne du diabète était de 9,2 ans et le taux moyen d'HbA1c était de 8,0 %. Les antécédents cardiovasculaires signalés pour les patients de cette étude comprenaient ce qui suit : IM (88 %), insuffisance cardiaque congestive (27,9 %), angor instable (31,1 %), accident vasculaire cérébral (AVC) (7,2 %), hypertension (83,1 %), dyslipidémie (27,0 %). La fonction rénale mesurée au départ était classée comme étant normale chez 15,6 % des sujets, tandis que 55,3 % des sujets présentaient une insuffisance rénale légère, 26,2 % présentaient une insuffisance rénale modérée et 2,9 % présentaient une insuffisance rénale grave ou une IRT. Pour ce qui est de la distribution géographique, 28,0 % des sujets provenaient de l'Europe de l'Est et de l'Afrique, 25,9 % provenaient du Mexique et de l'Amérique centrale ou du Sud, 18,8 % provenaient de l'Asie-Pacifique, 15,9 % provenaient des États-Unis et du Canada, et 11,4 % provenaient de l'Europe de l'Ouest, de l'Australie, de la Nouvelle-Zélande et du Moyen-Orient.

L'étude a démontré que l'alogliptine n'augmentait pas le risque de présenter un EICVM comparativement au placebo [rapport de risque : 0,96; intervalle de confiance unilatéral à 99 % :

0-1,16]. Au sein du groupe recevant l’alogliptine, 11,3 % des patients ont présenté un EICVM comparativement à 11,8 % des patients au sein du groupe placebo (tableau 9). Pour l’analyse de chaque composante du paramètre primaire composite d’EICVM, le délai avant la survenue du premier événement était défini comme étant le délai entre la date de la répartition aléatoire et la date de la première survenue de la composante, seulement si elle était prise en compte dans le paramètre primaire composite d’EICVM; autrement, le sujet était censuré le jour de la dernière rencontre.

Tableau 9. EICVM déclarés au cours de l’étude sur les résultats cardiovasculaires

	Nombre de patients (%)		Rapport de risque (IC unilatéral à 99 %)
	Alogliptine	Placebo	
	N = 2 701	N = 2 679	
Paramètre primaire composite [première survenue de décès d’origine CV, d’IM non mortel ou d’AVC non mortel]	305 (11,3)	316 (11,8)	0,96 (0 - 1,16)
Décès d’origine CV	89 (3,3)	111 (4,1)	
Infarctus du myocarde non mortel	187 (6,9)	173 (6,5)	
AVC non mortel	29 (1,1)	32 (1,2)	

Au total, 703 patients ont présenté un événement du paramètre d’évaluation secondaire composite d’EICVM (première survenue de décès d’origine CV, d’infarctus du myocarde non mortel, d’AVC non mortel et de revascularisation d’urgence en raison d’un angor instable). Au sein du groupe traité par l’alogliptine, 12,7 % (344 sujets) ont présenté un événement compris dans le paramètre d’évaluation secondaire composite d’EICVM, comparativement à 13,4 % (359 sujets) au sein du groupe placebo [rapport de risque = 0,95; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0-1,14].

Les événements répondant aux critères de la mortalité totale, d’un décès d’origine cardiovasculaire, d’un infarctus du myocarde mortel/non mortel, d’un AVC mortel/non mortel et d’une insuffisance cardiaque entraînant un décès ou une hospitalisation chez tous les sujets (c.-à-d., en n’excluant pas les événements survenant après un événement non mortel compris dans un paramètre composite) étaient associés à un rapport de risque avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 % incluant l’unité.

Tableau 10. Autres événements évalués survenant chez tous les sujets de l'étude sur les résultats cardiovasculaires

	Nombre de patients (%)		Rapport de risque (IC bilatéral à 95 %)
	Alogliptine	Placebo	
	N = 2 701	N = 2 679	
Mortalité, toutes causes confondues	153 (5,7 %)	173 (6,5 %)	0,875 (0,705, 1,088)
Décès d'origine cardiovasculaire	112 (4,1 %)	130 (4,9 %)	0,851 (0,662, 1,096)
Infarctus du myocarde : mortel et non mortel	204 (7,6 %)	190 (7,1 %)	1,071 (0,878, 1,305)
AVC : mortel et non mortel	36 (1,3 %)	44 (1,6 %)	0,814 (0,524, 1,264)
Insuffisance cardiaque : hospitalisation pour une insuffisance cardiaque et décès lié à une insuffisance cardiaque ou à un choc cardiogène	121 (4,5 %)	99 (3,7 %)	1,226 (0,940, 1,599)

Gériatrie (≥ 65 ans)

Alogliptine

Le traitement par l'alogliptine à 25 mg une fois par jour a entraîné des améliorations du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 qui n'étaient pas inférieures (variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 = -0,14 %) à celles produites par le glipizide (variation du taux d'HbA1c entre le départ et la semaine 52 = -0,09 %; dose moyenne de glipizide = 5,4 mg).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Alogliptine

L'alogliptine existe principalement sous forme de (*R*)-énantiomère (> 99 %) et subit peu ou pas de conversion énantiomérique *in vivo* en (*S*)-énantiomère. L'alogliptine est métabolisée en deux métabolites mineurs, un métabolite *N*-déméthylé (M-I) et un métabolite *N*acétylé (M-II). *In vitro*, l'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'activité de la DPP-4. Le M-I a une activité inhibitrice de la DPP-4 semblable à celle de l'alogliptine, le (*S*)-énantiomère a une activité inhibitrice minimale de la DPP-4 et le M-II n'a pas présenté d'activité inhibitrice à la plus forte concentration évaluée.

In vivo, l'administration par voie orale d'alogliptine chez des souris, des rats, des chiens et des singes inhibe l'activité de la DPP-4 plasmatique. Lorsqu'elle est administrée à des modèles animaux de diabète sucré de type 2, l'alogliptine améliore divers indices de la maladie, notamment la tolérance au glucose, l'hémoglobine glycosylée et le taux d'insuline plasmatique et pancréatique. L'analyse immunohistochimique des cellules bêta et alpha du pancréas isolées de souris obèses diabétiques ayant reçu de l'alogliptine pendant 4 semaines a révélé une augmentation de l'intensité de la coloration de l'insuline dans ces cellules sans variation évidente

de la coloration des cellules alpha du pancréas.

Les données suivantes proviennent d'études réalisées séparément avec l'alogliptine ou la metformine.

Metformine

L'absorption de la metformine est relativement lente et peut durer environ six heures.

Les études chez l'animal avec la metformine marquée au ^{14}C ont montré que le médicament n'est pas concentré par les cellules du foie ni excrété dans la bile; il est concentré dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

On a montré qu'après l'administration d'une dose de 2 g de metformine, la concentration dans le sang reste inférieure à 10 mcg/mL, même au pic qui survient 2 heures après l'absorption. Les expériences ont montré que la metformine n'exerce pas d'action notable dans l'organisme, à part son activité métabolique spécifique.

Chez un animal en bonne santé, il faut une dose presque létale de metformine pour obtenir une baisse de la glycémie. La sensibilité varie selon les différentes espèces animales. Par ailleurs, l'animal présentant un diabète expérimental est sensible à une dose beaucoup plus faible, à condition que la sécrétion d'insuline ne soit pas nulle.

L'action antihyperglycémique de la metformine est probablement médiée par l'insuline :

- La metformine améliore le coefficient K d'assimilation du glucose.
- La metformine améliore le coefficient d'efficacité de l'insuline.

Chez le diabétique obèse présentant une hyperinsulinémie, la metformine normalise la production d'insuline. Cet effet normalisateur est concomitant avec celui de la glycémie.

La metformine a peu d'effet sur le glycogène du foie de l'animal en bonne santé. Aux doses faibles et moyennes, aucun changement ne se produit. Aux doses élevées proches des doses létales, le taux de glycogène du foie diminue. Cette diminution précède la chute de glycémie. Cette réaction représente un mécanisme de défense qui tend à mobiliser les réserves de l'organisme afin de lutter contre l'hypoglycémie.

Chez l'animal diabétique qui a peu de réserves de glycogène dans le foie, le contraire se produit et la metformine entraîne l'accumulation de réserves de glycogène dans le foie. *In vitro*, sur des tissus musculaires isolés dans un appareil de Warburg, la metformine augmente l'absorption du glucose par le muscle. Cette action emprunte une voie aérobie. Même à haute concentration, contrairement au phényl-biguanide, il semble que la metformine ne bloque pas la respiration ou ne modifie pas le métabolisme des glucides par l'intermédiaire de la voie anaérobie.

La metformine est éliminée dans les fèces et l'urine. Elle est rapidement excrétée par les reins sous forme inchangée.

La clairance rénale est de 450 mL/minute, ce qui semble expliquer l'absence d'accumulation.

Aucun métabolite de la metformine n'a été observé, que ce soit par les méthodes radioactives ou par les méthodes chimiques.

Une seule tache Rf est toujours présente après une étude radiochromatographique de l'urine et correspond toujours à celle de la metformine pure. L'administration durant 10 jours consécutifs n'a pas produit de signe d'accumulation.

L'inhibition de la glyconéogenèse a été observée chez l'animal après sa stimulation par le jeûne, le cortisol, l'alcool ou d'autres substrats comme l'alanine, le lactate ou le pyruvate. Cet effet varie toutefois selon le type et la posologie du biguanide utilisé, de l'état nutritionnel des espèces animales et de la conception du modèle expérimental.

Cette inhibition de la glyconéogenèse est observée uniquement en présence d'insuline et ne semble pas jouer un rôle important chez l'humain.

L'inhibition de l'absorption intestinale des sucres, qui n'est pas liée à un phénomène de malabsorption, a été observée avec les biguanides dans des conditions expérimentales particulières chez l'animal et chez l'humain. Dans une étude, un retard de 20 % de l'absorption du galactose a été observé chez l'humain avec la metformine. Cet effet de la metformine n'a cependant pas pu être confirmé dans une autre étude chez l'humain.

Des résultats récents semblent indiquer que la plupart des effets métaboliques des biguanides s'exercent par un seul mécanisme, qui est l'inhibition de l'oxydation des acides gras et de la production d'acétyl-CoA.

Cependant, l'inhibition de la lipogenèse stimulée par l'insuline qui a également été observée semble être due à l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase par les biguanides. Cet effet peut expliquer, au moins en partie, l'effet de réduction pondérale exercé par ces médicaments chez les patients diabétiques obèses.

TOXICOLOGIE

Alogliptine et metformine en association

Des études de toxicité à doses répétées de durées allant jusqu'à 13 semaines et une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal ont été menées chez le rat avec l'alogliptine et la metformine en association.

Le traitement concomitant par l'alogliptine et la metformine n'a pas produit de nouvelles toxicités et aucun effet n'a été observé sur la toxicocinétique de l'un ou l'autre des composants.

Aucune anomalie fœtale liée au traitement n'a été observée après l'administration concomitante de 100 mg/kg/jour d'alogliptine et de 150 mg/kg/jour de metformine à des rates gravides. Les marges d'exposition produites par ces doses sont de 28 à 29 fois supérieures à l'exposition produite par la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 25 mg/jour pour

l'alogliptine et de 2 à 2,5 fois supérieures à la DMRH de 2 000 mg/jour pour la metformine. Aux doses nettement plus élevées de metformine (500 mg/kg/jour) administrées en concomitance avec la même dose d'alogliptine de 100 mg/kg/jour, cinq fœtus anormaux ont été notés dans deux portées (quatre fœtus de la même portée). Cette association de doses a produit des marges d'exposition 20 fois supérieures à la DMRH pour l'alogliptine et de 5 à 6 fois supérieures à la DMRH pour la metformine.

Alogliptine

Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'humain d'après les études conventionnelles de pharmaco-innocuité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité pour la reproduction et le développement.

La dose sans effet nocif observé (DSENO) dans les études de toxicité à doses répétées, de durées allant jusqu'à 26 semaines chez le rat et jusqu'à 39 semaines chez le chien, a produit des expositions qui étaient respectivement environ 147 et 227 fois plus élevées que l'exposition à la dose quotidienne totale recommandée chez l'humain de 25 mg d'alogliptine.

Toxicité aiguë

Alogliptine

L'alogliptine a été bien tolérée par les animaux des études. La seule dose orale létale d'alogliptine dépassait 1 471 mg/kg chez le rat et 368 mg/kg chez le chien.

Toxicité chronique

Alogliptine

La toxicité potentielle de l'alogliptine a été évaluée dans une série d'études de toxicité à doses répétées de durées allant jusqu'à 26 semaines chez le rat et jusqu'à 39 semaines chez le chien. Chez le rat, les principaux organes touchés par la toxicité de l'alogliptine étaient le foie, le rein et la vessie. Aux doses ≥ 900 mg/kg/jour, une toxicité hépatique modérée a été mise en évidence par une augmentation des taux sériques d'AST, d'ALT et/ou d'ALP, une augmentation du poids du foie, ainsi qu'une hypertrophie minimale à légère des hépatocytes centrolobulaires. À des doses $\geq 1 333$ mg/kg/jour, des toxicités touchant les reins et la vessie étaient évidentes, en plus du foie. Dans les reins, une dégénérescence et/ou une régénération des tubules rénaux et une dilatation et/ou une nécrose des tubules rénaux ont été observées. Dans la vessie, une hyperplasie des cellules transitionnelles (simple ou papillaire/nodulaire), une hémorragie, une inflammation, une érosion/ulcération et une dilatation ont été notées. Les complications touchant la vessie ou le rein ont contribué en partie à une augmentation de la mortalité chez le rat à des doses comprises entre 1 333 et 2 000 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé chez le rat était de 400 mg/kg, soit environ 147 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 25 mg d'alogliptine. Chez le chien, on a observé un rougissement des oreilles et une enflure de la face, sans variations histopathologiques associées, à des doses ≥ 30 mg/kg/jour. Dans l'étude de 39 semaines, la dose sans effet nocif observé chez le chien était de 100 mg/kg/jour, soit environ 112 fois l'exposition humaine à la DMRH.

Génotoxicité

L'alogliptine n'a pas été génotoxique dans une série standard d'études *in vitro* et *in vivo* sur la génotoxicité.

Cancérogénicité

Alogliptine

Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales d'alogliptine de 75, 400 et 800 mg/kg/jour. Aucune tumeur attribuable au traitement n'a été observée chez les rats mâles ou femelles ayant reçu 75 mg/kg/jour d'alogliptine (environ 27 fois l'exposition humaine à la DMRH). Des augmentations de l'incidence combinée des adénomes à cellules C et/ou des carcinomes ont été observées seulement chez les rats mâles à des doses ≥ 400 mg/kg/jour (≥ 245 fois l'exposition humaine à la DMRH). Des augmentations des variations histopathologiques non néoplasiques dans le foie, les poumons, la vessie, les testicules, l'épididyme et la prostate ont été notées chez le rat à des doses qui étaient au moins 240 fois supérieures à l'exposition humaine à la DMRH.

Une étude de cancérogénicité d'une durée de deux ans a été menée chez la souris à des doses orales d'alogliptine de 50, 150 et 300 mg/kg/jour. Aucune tumeur attribuable au traitement n'a été observée chez les souris mâles ou femelles à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour, soit environ 51 fois l'exposition humaine à la DMRH.

Metformine

Des études de cancérogénicité à long terme ont été effectuées chez le rat (traitement de 104 semaines) à des doses pouvant atteindre 900 mg/kg/jour et chez la souris (traitement de 91 semaines) à des doses pouvant atteindre 1 500 mg/kg/jour. Ces doses sont toutes deux égales à environ 4 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain de 2 000 mg, compte tenu des différences de surface corporelle. Aucun signe de cancérogénicité n'a été observé avec la metformine chez les souris mâles ou femelles.

De même, aucun pouvoir tumorigène n'a été observé avec la metformine chez les rats mâles. Il y a eu toutefois une incidence accrue de polypes bénins du stroma utérin chez les rats femelles traités par 900 mg/kg/jour.

Mutagenèse

Alogliptine

L'alogliptine n'a pas eu d'activité mutagène dans une série d'études de toxicologie génétique, dont le test d'Ames (test de mutagénicité bactérienne), un essai cytogénique *in vitro* sur des cellules de lymphome de souris et une étude *in vivo* du micronoyau chez la souris.

Metformine

La metformine n'a pas eu d'effet sur la fécondité des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui est environ trois fois plus élevé que la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain compte tenu des différences de surface corporelle.

Toxicité pour la reproduction

Alogliptine

Aucun effet indésirable de l'alogliptine n'a été observé sur la fécondité, la capacité reproductive ou le développement embryonnaire précoce chez des rats ayant reçu des doses orales

d'alogliptine allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ jusqu'à 191 fois l'exposition humaine à la DMRH) avant et pendant la période de reproduction. Bien que cela n'ait pas eu d'effet sur la fécondité, une légère augmentation du pourcentage de spermatozoïdes anormaux a été notée à 1 000 mg/kg/jour (environ 392 fois l'exposition humaine à la DMRH).

Développement

Alogliptine

Le passage transplacentaire de l'alogliptine survient chez le rat après l'administration orale. L'alogliptine n'a pas été tératogène chez le lapin et le rat à des doses orales allant jusqu'à 200 et 500 mg/kg/jour (environ jusqu'à 149 et 180 fois l'exposition humaine à la DMRH) administrées pendant l'organogenèse, respectivement. Des doses plus élevées d'alogliptine ont entraîné une toxicité maternelle et étaient associées à un retard ou une absence d'ossification et à une baisse du poids fœtal. La dose sans effet nocif observé pour le développement embryon-fœtal chez le lapin et le rat était de 200 mg/kg/jour et de 500 mg/kg/jour (environ 149 et 180 fois l'exposition humaine à la DMRH) respectivement.

L'alogliptine administrée à des rates gravides à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg/jour (environ jusqu'à 95 fois l'exposition humaine à la DMRH), du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement, n'a pas nui au développement de l'embryon ni compromis la croissance et le développement des progénitures. Des doses plus élevées d'alogliptine, donnant des expositions supérieures à 200 fois l'exposition humaine à la DMRH, ont diminué le poids corporel des progénitures F1 et produit des effets sur le développement.

Aucun effet attribuable à l'alogliptine n'a été observé chez de jeunes rats après l'administration de doses orales répétées allant jusqu'à 300 mg/kg/jour (environ jusqu'à 63 et 75 fois l'exposition humaine à la DMRH, respectivement) pendant 4 et 8 semaines.

Metformine

La metformine n'a pas été tératogène chez le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour. Cette dose représente une exposition environ 2 fois (pour les rats) et 6 fois (pour les lapins) supérieure à la dose quotidienne maximale recommandée chez l'humain de 2 000 mg, compte tenu des différences de surface corporelle. La détermination des concentrations fœtales a démontré la présence d'une barrière placentaire partielle à la metformine.

RÉFÉRENCES

1. Moritoh Y, Takeuchi K, Hazama M. Combination treatment with alogliptin and voglibose prevents the development of diabetes and preserves islet function in prediabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(3):224-233.
2. Asakawa T, Moritoh Y, Kataoka O, Suzuki N, Takeuchi K, Odaka H. A novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin (SYR-322), is effective in diabetic rats with sulfonylurea-induced secondary failure. *Life Sci* 2009; 85(3 Pt 4):122-126.
3. Monographie de GLUCOPHAGE, Sanofi-Aventis Canada Inc.
4. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 2009; 157(3):415-426.
5. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control, lipid profiles, and increases pancreatic insulin content in ob/ob mice. *Eur J Pharmacol* 2009;602:(2):448-454.
6. Lee B, Shi L, Kassel DB, Asakawa T, Takeuchi K, Christopher RC. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy profiles of alogliptin, a novel inhibitor of dipeptidyl peptidase-4, in rats, dogs, and monkeys. *Eur J Pharmacol* 2008;589:306-314.
7. Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, Kataoka O, Odaka H. Chronic administration of alogliptin, a novel, potent, and highly selective dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves glycemic control and beta-cell function in obese diabetic ob/ob mice. *Eur J Pharmacol* 2008;588:(2):325-332.
8. Gwaltney II S L. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase IV. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2008; 8:1545-1552.
9. Feng J, Zhang Z, Wallace MB, Stafford JA, Kaldor SW, Kassel DB, *et al.* Discovery of alogliptin: a potent, selective, bioavailable, and efficacious inhibitor of dipeptidyl peptidase IV. *J Med Chem* 2007;(10):2297-2300.
10. Karim A, Covington P, Christopher RC, Davenport M, Fleck P, Li X, *et al.* Pharmacokinetics of alogliptin in healthy volunteers when administered with food, metformin or cimetidine: a two-phase, crossover study in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:(1):46-58.
11. Rosenstock J, Rendell M, Gross J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA(1C) without causing weight gain or increased hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(12):1145-1152.
12. Pratley RE, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: a

- pooled analysis from phase 2 and 3 studies. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:(11):2011-2019.
13. Karim A, Laurent A, Munsaka M, Wann E, Fleck P, Mekki Q. Coadministration of pioglitazone or glyburide and alogliptin: pharmacokinetic drug interaction assessment in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2009;49(10):1210-1219.
 14. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:(10):2361-2371.
 15. Pratley RE, Kipnes MS, Fleck PR, Wilson C, Mekki Q; Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:(2):167-176.
 16. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Clin Pract.* 2009;63:(1):46-55.
 17. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q; Alogliptin Study 010 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2008;31:(12):2315-2317.
 18. Christopher R, Covington P, Davenport M, Fleck P, Mekki QA, Wann E, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects. *Clin Ther* 2008;30:(3):513-517.
 19. Covington P, Christopher R, Davenport M, Fleck P, Mekki Q, Wann ER, Karim A. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study in adult patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008;30:(3):499-512.
 20. Eliasson B, Möller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P, *et al.* Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia* 2012;55(4):915-925.
 21. White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, *et al.* EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptIN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes

with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2011;162(4):620-626.

22. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(11): 2406-2408.
23. DeFronzo RA, Burant CF, Fleck P, Wilson C, Mekki Q, Pratley RE. Efficacy and tolerability of the DPP-4 inhibitor alogliptin combined with pioglitazone, in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1615-22.
24. Bosi E, Ellis G, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(12):1088-96.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **KAZANO**[®]

alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine) et chlorhydrate de metformine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de KAZANO[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de KAZANO[®]. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

KAZANO[®] est utilisé en plus du régime alimentaire et de l'activité physique pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints d'un diabète de type 2 :

- chez les patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine seule; OU
- chez les patients qui prennent actuellement de l'alogliptine (NESINA[®]) et de la metformine; OU
- en association avec la pioglitazone, chez les patients dont la glycémie n'est pas maîtrisée par la metformine et la pioglitazone;
- en association avec l'insuline, lorsque l'insuline et la metformine ne permettent pas de maîtriser adéquatement la glycémie.

Les effets de ce médicament :

KAZANO[®] est utilisé lorsque votre glycémie ne peut pas être correctement maîtrisée par le régime alimentaire, l'activité physique et d'autres médicaments antidiabétiques comme la metformine seule, l'insuline seule ou la metformine et les médicaments appelés thiazolidinédiones (p. ex., la pioglitazone) pris ensemble.

Si vous prenez déjà de l'alogliptine et de la metformine en comprimés séparés, KAZANO[®] peut les remplacer en un seul comprimé.

Il est important de continuer à suivre les conseils que vous a donnés votre infirmière ou votre médecin au sujet du régime alimentaire et de l'activité physique.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre KAZANO[®] si :

- vous êtes atteint d'un diabète sucré instable et/ou insulino-dépendant (type 1).
- vous êtes allergique à l'alogliptine, à la metformine ou à un autre ingrédient de ce médicament.
- vous avez récemment eu une crise cardiaque ou vous avez de graves problèmes circulatoires (y compris un choc).
- vous avez de graves difficultés respiratoires.

- vous avez une maladie du rein.
- vous avez une maladie du foie.
- vous consommez de l'alcool de manière excessive (chaque jour ou à l'occasion).
- vous présentez une cétoacidose diabétique (une complication grave du diabète mal maîtrisé qui peut conduire à un précoma diabétique); les symptômes comprennent la soif excessive, la miction fréquente, la perte d'appétit, les nausées ou les vomissements et la perte rapide de poids.
- vous avez une infection grave ou vous êtes sérieusement déshydraté (votre organisme a perdu beaucoup d'eau).
- vous devez passer un certain type de radiographie comportant l'injection d'un colorant; vous devrez arrêter de prendre ce médicament au moment de l'intervention et pendant les quelques jours suivant celle-ci.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez.

L'ingrédient médicamenteux est :

benzoate d'alogliptine et chlorhydrate de metformine

Les ingrédients non médicinaux sont :

mannitol, cellulose microcristalline (PH 101 et KG-1000), povidone, crospovidone, stéarate de magnésium, hypromellose (2910), talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune.

Les formes posologiques sont :

comprimés à 12,5 mg/500 mg, 12,5 mg/850 mg, 12,5 mg/1 000 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

KAZANO[®] contient de la metformine qui peut rarement causer une acidose lactique. L'acidose lactique peut entraîner le décès et doit être traitée à l'hôpital (voir la section Acidose lactique ci-dessous). Puisque l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique causée par la metformine, vous ne devez pas boire beaucoup d'alcool si vous prenez KAZANO[®] (voir la section **Acidose lactique** ci-dessous).

KAZANO[®] avec l'alcool

Ne prenez pas ce médicament avec de l'alcool, à cause du risque accru d'acidose lactique, une complication grave qui doit être traitée dans un hôpital (voir « PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES »).

Acidose lactique

Arrêtez de prendre KAZANO[®] si vous présentez les symptômes suivants de l'acidose lactique :

- vous vous sentez très faible et fatigué.

- vous avez des douleurs musculaires inhabituelles (anormales).
- vous avez des difficultés à respirer.
- vous avez des maux d'estomac avec des nausées et des vomissements, ou de la diarrhée.
- vous avez froid, surtout aux bras et aux jambes.
- vous avez des vertiges ou une sensation de tête légère.
- vos battements cardiaques sont lents ou irréguliers.
- votre état médical change soudainement.

Vous risquez davantage de présenter une acidose lactique si :

- vous avez des problèmes rénaux.
- vous avez une insuffisance cardiaque congestive qui nécessite un traitement par des médicaments.
- vous buvez beaucoup d'alcool (très souvent ou de façon épisodique).
- vous êtes déshydraté (vous perdez une grande quantité de liquides organiques); ceci peut arriver si vous êtes malade avec de la fièvre, des vomissements ou de la diarrhée. La déshydratation peut également se produire lorsque vous transpirez beaucoup lors d'une activité physique et que vous ne buvez pas assez de liquides.
- vous passez des examens radiographiques comportant des colorants injectables ou des agents de contraste.
- vous subissez une intervention chirurgicale.
- vous subissez une crise cardiaque, une infection grave ou un AVC.
- vous êtes âgé de 80 ans ou plus et vous n'avez pas passé les tests de la fonction rénale.

Avant de prendre KAZANO[®], avisez votre médecin si :

- vous avez des allergies, en particulier aux ingrédients contenus dans KAZANO[®].
- vous êtes atteint d'un diabète de type 1 (l'organisme ne produit pas d'insuline).
- vous prenez KAZANO[®] avec de l'insuline; votre médecin pourrait vouloir réduire votre dose d'insuline lorsque vous la prenez avec KAZANO[®] afin d'éviter une glycémie trop basse.
- vous allez subir une chirurgie sous anesthésie générale, spinale ou épidurale; vous devrez peut-être arrêter de prendre ce médicament pendant quelques jours avant et après l'intervention.
- Pendant le traitement par KAZANO[®], votre médecin vérifiera votre fonction rénale au moins une fois par an et plus fréquemment si vous êtes une personne âgée ou si votre fonction rénale est limitée ou risque de s'aggraver.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous prévoyez avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser KAZANO[®] pendant la grossesse.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez KAZANO[®], car la metformine passe dans le lait maternel.

Conduite automobile et utilisation de machines

KAZANO[®] n'a pas d'influence connue sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, que vous avez pris récemment ou que vous pourriez prendre, y compris les médicaments sur et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes.

En particulier, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Hydrocortisone et prednisolone (corticostéroïdes) utilisés pour traiter des maladies inflammatoires comme l'asthme et l'arthrite;
- Autres médicaments antidiabétiques comme le glyburide;
- Furosémide;
- Nifédipine;
- Médicaments cationiques (p. ex., amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterène, triméthoprim et vancomycine);
- Certains médicaments ont tendance à produire une hyperglycémie (glycémie élevée) et peuvent entraîner une perte de maîtrise glycémique. Voici quelques exemples de médicaments qui peuvent augmenter la glycémie :
 - Thiazide et autres diurétiques,
 - Corticostéroïdes,
 - Phénothiazines,
 - Produits thyroïdiens,
 - Œstrogènes ou œstrogènes plus progestogène,
 - Contraceptifs oraux,
 - Phénytoïne,
 - Acide nicotinique,
 - Sympathomimétiques,
 - Inhibiteurs calciques,
 - Isoniazide;
- Cimétidine, utilisée pour traiter les problèmes d'estomac;
- Bronchodilatateurs (agonistes des récepteurs bêta2-adrénergiques) qui sont utilisés pour traiter l'asthme;
- Ramipril, lisinopril et énalapril (inhibiteurs de l'ECA) utilisés pour traiter l'hypertension;
- Agents de contraste iodés ou médicaments contenant de l'alcool.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle est d'un comprimé deux fois par jour.

Avalez vos comprimés entiers avec de l'eau. Vous devez prendre ce médicament avec des aliments pour réduire vos risques de maux d'estomac.

Prenez toujours ce médicament exactement comme vous l'a prescrit votre médecin ou pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien.

Votre médecin vous dira exactement combien de KAZANO® vous devez prendre. La quantité de KAZANO® varie en fonction de votre état et des doses que vous prenez actuellement de metformine seule, de metformine en association avec la pioglitazone, d'insuline et/ou de comprimés individuels d'alogliptine et de metformine.

Surdosage :

En cas de surdosage du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, il faut sauter la dose oubliée. Ne prenez pas une dose double (deux doses en même temps) pour compenser la dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, ce médicament peut causer des effets secondaires, mais seulement chez certains patients.

Dites à votre médecin si vous présentez l'un des effets secondaires suivants :

des effets secondaires gastriques ou intestinaux, comme des nausées, de la diarrhée, des maux d'estomac, des ballonnements abdominaux, des flatulences et une perte d'appétit sont très courants avec la metformine – un des ingrédients actifs de KAZANO®.

- symptômes du rhume ou pseudogrippaux, notamment mal de gorge, congestion nasale, sensation de fatigue, fièvre, frissons, douleurs corporelles, toux sèche;
- essoufflement;
- œil rose : rougeur et démangeaison oculaires, avec ou sans écoulements
- peau sèche, démangeaisons avec ou sans urticaire, éruption cutanée;
- maux de tête;
- indigestion, brûlures d'estomac;
- douleur abdominale;
- vaisseaux sanguins enflés ou irrités dans l'anus et le rectum (hémorroïdes);
- calculs biliaires;
- calculs rénaux;

- ecchymoses;
- douleur dorsale;
- douleur osseuse et/ou musculaire (incluant à la poitrine);
- crampes;
- troubles du sommeil;
- goût métallique dans la bouche;
- maux d'estomac;
- constipation;
- nausées;
- douleur dentaire;
- vomissements;
- fatigue;
- enflure des extrémités;
- engourdissement ou sensation de picotements dans les extrémités (paresthésie);
- douleur, faiblesse, engourdissement ou picotements dans les jambes (sciatique);
- toux, respiration sifflante, essoufflement, difficulté respiratoire, avec ou sans fièvre;
- tension artérielle élevée (hypertension).

KAZANO® peut causer des anomalies des résultats d'analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Diminution des taux de vitamine B ₁₂ ou anémie : fatigue, léthargie, sensation d'évanouissement et essoufflement.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquent	Hypoglycémie : tremblements, transpiration, anxiété, vision trouble, picotements dans les lèvres, pâleur, fluctuations de l'humeur ou confusion. Une hypoglycémie peut se produire lorsque KAZANO® est pris en association avec de l'insuline ou une sulfonylurée (p. ex., le glipizide, le tolbutamide, le glibenclamide). Votre glycémie peut baisser en dessous de la valeur normale et vous pouvez la faire monter en prenant du sucre. Il est recommandé d'avoir sur soi quelques morceaux de sucre, des friandises, des biscuits ou du jus de fruit sucré.		√	√
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée grave, urticaire, difficultés à avaler ou à respirer, enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue et sensation d'évanouissement.		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquent	Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur intense et persistante vers la partie supérieure de l'estomac et pouvant atteindre le dos, avec ou sans vomissements		√	√
Très rare	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, fatigue		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très rare	Acidose lactique : la metformine, qui est l'une des substances contenues dans KAZANO [®] , peut causer un effet secondaire très rare (qui peut toucher moins de 1 personne sur 10 000), mais grave appelé acidose lactique (une accumulation d'acide lactique dans le sang). Cette accumulation peut causer de graves problèmes. L'acidose lactique représente une urgence médicale et elle doit être traitée dans un hôpital. Elle peut en particulier toucher les patients dont les reins ne fonctionnent pas correctement. Les symptômes sont les suivants : sensation de froid ou de malaise, fortes nausées avec ou sans vomissements, maux d'estomac, perte de poids inexpliquée ou respiration rapide.		√	√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson (une réaction allergique grave) : éruption cutanée grave, rougeur de la peau, douleur, enflure des lèvres, des yeux ou de la bouche, desquamation de la peau et symptômes pseudo-grippaux			√
Très rare	Pemphigoïde bulleuse (réaction cutanée grave) : cloques, rougeur ou desquamation de la peau		√	
Fréquence inconnue	Arthralgie : douleur articulaire grave et invalidante		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de KAZANO[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Entreposer KAZANO[®] à une température entre 15 et 30 °C.

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon ou la plaquette après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions spéciales de conservation.

Ne pas jeter les médicaments à l'égout ou à la poubelle. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

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 au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>**
- **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 à l'adresse :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)**

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

<http://www.takedacanada.com/>

ou en communiquant avec le promoteur, Takeda Canada, Inc. au : 1-866-295-4636.

Le présent dépliant a été préparé par Takeda Canada Inc., Oakville (Ontario) L6H 0J8

KAZANO[®] est une marque déposée de Takeda Pharmaceutical Company Limited utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : 18 octobre 2018