MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

# PrNESINA[MD]

Comprimés d'alogliptine

Comprimés, alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine) à 6,25 mg, à 12,5 mg et à 25 mg, voie orale

**Code ATC : A10BH04**

**Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)**

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800

Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
27 novembre 2013

Date de révision :
25 février 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 225706

NESINA[MD] est une marque de commerce déposée de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

TAKEDA[MC] et le logo TAKEDA[MD] sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

| | |
|---|---|
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines | 2022-01 |

## TABLEAU DES MATIÈRES

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


**MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE ..... 2**

**TABLEAU DES MATIÈRES ..... 2**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ ..... 4**

**1 INDICATIONS ..... 4**

1.1 Enfants ..... 4

1.2 Personnes âgées ..... 4

**2 CONTRE-INDICATIONS ..... 4**

**4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ..... 5**

4.1 Considérations posologiques ..... 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique ..... 5

4.4 Administration ..... 6

4.5 Dose omise ..... 6

**5 SURDOSAGE ..... 6**

**6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ..... 7**

**7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 7**

7.1 Populations particulières ..... 10

7.1.1 Femmes enceintes ..... 10

7.1.2 Femmes qui allaitent ..... 10

7.1.3 Enfants ..... 11

7.1.4 Personnes âgées ..... 11

**8 EFFETS INDÉSIRABLES ..... 11**

8.1 Aperçu des effets indésirables ..... 11

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques ..... 12

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ..... 14

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et

autres données quantitatives....16
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché ....16
**9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ....16**
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses....16
9.3 Interactions médicament-comportement....17
9.4 Interactions médicament-médicament....17
9.5 Interactions médicament-aliment....21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale ....21
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire ....21
**10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE ....21**
10.1 Mode d'action ....21
10.2 Pharmacodynamie ....21
10.3 Pharmacocinétique ....22
**11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT ....26**
**12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION ....26**
**PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES....27**
**13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES ....27**
**14 ÉTUDES CLINIQUES....28**
14.1 Essais cliniques par indication....28
**15 MICROBIOLOGIE ....47**
**16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE....47**
**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS ....50**

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

## 1 INDICATIONS

**En monothérapie :** NESINA (alogliptine sous forme de benzoate d'alogliptine) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et à l'activité physique pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète sucré de type 2 auxquels la metformine ne convient pas en raison de contre-indications ou d'une intolérance.

**En association :** NESINA (alogliptine sous forme de benzoate d'alogliptine) est indiqué chez les patients adultes atteints d'un diabète sucré de type 2 pour améliorer la maîtrise de la glycémie, en association avec :

- la metformine,
- une sulfonylurée,
- la pioglitazone (seule ou avec metformine),
- de l'insuline (avec ou sans metformine),

lorsque le traitement actuel (avec ou sans metformine), jumelé à un régime alimentaire et à l'activité physique, ne procure pas une maîtrise glycémique adéquate (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES).

### 1.1 Enfants

**Enfants (patients âgés de moins de 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (patients âgés d'au moins 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

- NESINA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Comme il est nécessaire d'ajuster la dose en fonction de la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA et périodiquement par la suite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Lorsque NESINA est utilisé en association avec une sulfonylurée ou l'insuline, une dose plus faible de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

La prudence est de rigueur lorsque NESINA est utilisé en association avec la metformine et la pioglitazone, car un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec ce schéma.

NESINA peut être pris avec ou sans aliments.

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose recommandée de NESINA est de 25 mg une fois par jour en monothérapie, en traitement d'appoint à la metformine et/ou à la pioglitazone, à une sulfonylurée ou à l'insuline.

**Populations particulières**

**Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Enfants**

L'innocuité et l'efficacité de NESINA chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, NESINA ne doit pas être utilisé dans cette population.

**Insuffisance hépatique**

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (scores 5 à 9 sur l'échelle de Child-Pugh). NESINA 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Insuffisance rénale**

Puisqu'il est nécessaire d'ajuster la posologie d'après la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA et périodiquement par la suite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal).

Aucun ajustement de la dose de NESINA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (une clairance de la créatinine [ClCr] supérieure à 60 mL/min ou un débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] supérieur à 60 mL/min/1,73 $m^2$).

La dose de NESINA est de 12,5 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (une ClCr entre 30 et 60 mL/min ou un DFGe entre 30 et 60 mL/min/1,73 $m^2$).

La dose de NESINA est de 6,25 mg une fois par jour pour les patients présentant une insuffisance rénale grave (une ClCr inférieure à 30 mL/min ou un DFGe inférieur à 30 mL/min/1,73 $m^2$) ou une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une hémodialyse. NESINA peut être administré sans égard au moment de la dialyse. L'expérience chez les patients nécessitant une dialyse rénale est limitée. NESINA n'a pas été étudié chez les patients soumis à une dialyse péritonéale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

### 4.4 Administration

NESINA doit être pris une fois par jour avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.

### 4.5 Dose omise

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

## 5 SURDOSAGE

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 d'un diabète sucré de type 2 (équivalant respectivement à 32 fois et à 16 fois la dose quotidienne recommandée de 25 mg d'alogliptine). Aucun effet indésirable grave n'a été observé à ces doses.

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 minimes de NESINA 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 en cas de surdosage. On ignore si NESINA est éliminé au cours de la dialyse péritonéale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Orale | Comprimés pelliculés à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg | Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose, mannitol et stéarate de magnésium.<br><br>De plus, l'enrobage contient les ingrédients inactifs suivants : hypromellose 2910, dioxyde de titane, oxyde de fer (rouge ou jaune) et polyéthylèneglycol (Macrogol 8000), et porte une inscription à l'encre d'imprimerie (gris F1). |

NESINA est présenté sous forme de comprimés pelliculés dans les concentrations suivantes :

6,25 mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales et rose pâle, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-6.25 » à l'encre grise sur une face.

12,5 mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales et jaunes, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-12.5 » à l'encre grise sur une face.

25 mg : Comprimés pelliculés biconvexes, ovales et rouge pâle, portant les inscriptions « TAK » et « ALG-25 » à l'encre grise sur une face.

Chaque comprimé NESINA contient 34 mg, 17 mg ou 8,5 mg de benzoate d'alogliptine, équivalant respectivement à 25 mg, 12,5 mg ou 6,25 mg d'alogliptine.

Les comprimés NESINA sont fournis dans des plaquettes alvéolées en aluminium/aluminium de 28 comprimés (dans une boîte en carton [2 plaquettes alvéolées de 14 comprimés]) ou dans des flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 30 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

NESINA ne doit pas être administré aux patients atteints d'un diabète sucré de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

### Cardiovasculaire

L'expérience clinique dans l'emploi de NESINA est limitée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classes III et IV de la New York Heart Association (NYHA). NESINA doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut conseiller aux patients d'être prudents pendant la conduite d'un véhicule motorisé ou pendant l'opération d'une machine dangereuse lorsqu'un risque d'hypoglycémie est présent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie). Lorsque NESINA est utilisé en association avec la metformine et une sulfonylurée ou en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine), il faut conseiller aux patients de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

**Endocrinien/métabolisme**

***Hypoglycémie*** **:**

Comme les sulfonylurées et l'insuline sont connues pour causer l'hypoglycémie, une dose réduite de sulfonylurée ou d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ces médicaments sont utilisés en association avec NESINA (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

La prudence est de rigueur lorsque NESINA est utilisé en association avec la metformine et la pioglitazone, car un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec ce schéma.

**Hépatique/biliaire/pancréatique**

***Hépatique*** **:**

Il y a eu des cas signalés après la commercialisation d'insuffisance hépatique mortelle ou non chez les patients traités par NESINA, mais certains rapports ne contiennent pas suffisamment d'information pour établir la cause probable (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients atteints d'un diabète de type 2 peuvent présenter une stéatose hépatique qui peut 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 NESINA. NESINA 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 de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, il faut interrompre le traitement par NESINA et effectuer des examens pour établir la cause probable.

NESINA 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

***Pancréatite*** **:**

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec NESINA 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 NESINA et d'autres agents de cette classe. Après instauration du traitement par NESINA, il convient de surveiller attentivement l'apparition de signes ou symptômes de pancréatite. Si l'on soupçonne une pancréatite, le traitement par NESINA doit être arrêté rapidement et une prise en charge appropriée doit être instaurée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

**Immunitaire**

***Réactions d'hypersensibilité :***

Des réactions d'hypersensibilité graves chez les patients traités par NESINA, notamment des cas d'anaphylaxie, d'angiœdème et des réactions cutanées graves, y compris 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 NESINA lors d'un essai clinique. Si une réaction d'hypersensibilité est soupçonnée, il faut arrêter le traitement par NESINA, évaluer les autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'angiœdème avec un autre inhibiteur de la DPP-4, car on ignore si ces patients ont une prédisposition à l'angiœdème avec NESINA.

***Patients immunodéprimés :***

Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes liée à la dose a été observée avec d'autres inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, par exemple en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet de l'alogliptine sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., virus de l'immunodéficience humaine) est inconnu. Les patients immunodéprimés, par exemple ceux qui ont reçu une greffe d'organe ou un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas fait l'objet d'études dans le cadre du programme de développement clinique de l'alogliptine. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de l'alogliptine n'a pas été établi chez ces patients.

**Peau**

***Pemphigoïde bulleuse :***

Des cas de pemphigoïde bulleuse nécessitant une hospitalisation ont été signalés avec l'utilisation de NESINA et d'autres inhibiteurs du DPP-4 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 NESINA. Si l'on soupçonne une pemphigoïde bulleuse, il faut cesser le traitement par NESINA et envisager d'orienter le patient vers un dermatologue afin de confirmer le diagnostic et d'instaurer un traitement adéquat.

**Rénal**

Comme un ajustement posologique est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave, ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT) nécessitant une dialyse, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'instaurer NESINA et périodiquement par la suite (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'expérience chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une IRT nécessitant une dialyse est limitée et NESINA doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

**Surveillance et tests de laboratoire**

***Glycémie et taux d'HbA$_{1c}$*** **:** La réponse à tous les traitements antidiabétiques doit être surveillée par des mesures périodiques de la glycémie et du taux d'HbA$_{1c}$, afin d'abaisser ces taux dans la plage des valeurs normales. L'HbA$_{1c}$ est particulièrement utile pour évaluer la maîtrise glycémique à long terme.

***Fonction rénale*** **:** Puisqu'il est nécessaire d'ajuster la posologie d'après la fonction rénale, il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant l'instauration du traitement par NESINA et périodiquement par la suite.

***Fonction hépatique*** **:** Les patients atteints d'un diabète de type 2 peuvent présenter une stéatose hépatique qui peut 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 NESINA. NESINA doit être instauré avec prudence chez les patients présentant des anomalies aux tests de la fonction hépatique.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de NESINA chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études particulières ou comportant une comparaison appropriée. Les études chez les animaux n'indiquent pas d'effets nuisibles directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité développementale (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Par mesure de précaution, NESINA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

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

### 7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si NESINA est excrété 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. NESINA ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (patients âgés de moins de 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (patients âgés de plus de 65 ans) :** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

NESINA a été généralement bien toléré lors des études cliniques contrôlées. Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez les patients traités par l'alogliptine à 25 mg étaient les céphalées (5,7 %), une infection des voies respiratoires supérieures (5,7 %) et une rhinopharyngite (5,6 %).

L'incidence des effets 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'effet indésirable grave lié au traitement le plus souvent signalé chez les patients traités par l'alogliptine à 25 mg était l'hypoglycémie (0,12 %). Les principales causes des abandons du traitement par NESINA à 25 mg survenant plus fréquemment qu'avec le placebo étaient 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 phases 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 NESINA à 25 mg une fois par jour, comparativement à 5 patients sur 5 183 (< 0,1 %) ayant reçu les agents de comparaison (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de NESINA dans les essais cliniques. Après la commercialisation, des cas d'anaphylaxie, d'angiœdème et de réactions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson, ont été signalés avec NESINA (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Au total, 9 405 patients atteints d'un diabète sucré de type 2, dont 3 750 patients traités par NESINA à 25 mg et 2 476 patients traités par NESINA à 12,5 mg, ont participé à des études cliniques à double insu contrôlées par placebo ou par médicament actif, dont une de phase II et douze de phase III. De plus, une étude sur les résultats cardiovasculaires a été menée auprès de 5 380 patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et ayant connu un syndrome coronarien aigu récent, et 2 701 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir l'alogliptine et 2 679 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir le placebo. Ces études ont évalué les effets de l'alogliptine sur la maîtrise glycémique et son innocuité en monothérapie, en traitement d'association initial avec la metformine ou la pioglitazone, et en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonylurée, à la pioglitazone (avec ou sans metformine ou sulfonylurée) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Le Tableau 2 présente les effets indésirables, quelle que soit la causalité, observés chez les patients traités par NESINA à 25 mg et dont l'incidence est ≥ 1 % et supérieure à celle dans le groupe placebo d'après une analyse regroupée de 13 études contrôlées de phase II et de phase III.

**Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées***

| Système ou organe/terme privilégié | Alogliptine à 25 mg (N = 3 749) | Placebo (N = 793) | Agent de comparaison actif (N = 2 257) | Tous les agents de comparaison (N = 3 050) |
|---|---|---|---|---|
| **Affections hématologiques et du système lymphatique** | | | | |
| Anémie | 74 (2,0 %) | 9 (1,1 %) | 53 (2,3 %) | 62 (2,0 %) |
| Neutropénie | 38 (1,0 %) | 1 (0,1 %) | 39 (1,7 %) | 40 (1,3 %) |
| **Affections gastro-intestinales** | | | | |
| Douleur abdominale | 48 (1,3 %) | 5 (0,6 %) | 28 (1,2 %) | 33 (1,1 %) |
| Douleurs abdominales supérieures | 45 (1,2 %) | 8 (1,0 %) | 18 (0,8 %) | 26 (0,9 %) |
| Constipation | 62 (1,7 %) | 12 (1,5 %) | 40 (1,8 %) | 52 (1,7 %) |
| Nausées | 89 (2,4 %) | 17 (2,1 %) | 50 (2,2 %) | 67 (2,2 %) |
| Douleur dentaire | 40 (1,1 %) | 7 (0,9 %) | 16 (0,7 %) | 23 (0,8 %) |

**Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées***

| Système ou organe/terme privilégié | Alogliptine à 25 mg (N = 3 749) | Placebo (N = 793) | Agent de comparaison actif (N = 2 257) | Tous les agents de comparaison (N = 3 050) |
|---|---|---|---|---|
| Vomissements | 45 (1,2 %) | 9 (1,1 %) | 30 (1,3 %) | 39 (1,3 %) |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** | | | | |
| Fatigue | 49 (1,3 %) | 9 (1,1 %) | 37 (1,6 %) | 46 (1,5 %) |
| Œdème périphérique | 91 (2,4 %) | 16 (2,0 %) | 57 (2,5 %) | 73 (2,4 %) |
| Pyrexie | 42 (1,1 %) | 7 (0,9 %) | 39 (1,7 %) | 46 (1,5 %) |
| **Infections et infestations** | | | | |
| Gastro-entérite | 48 (1,3 %) | 8 (1,0 %) | 30 (1,3 %) | 38 (1,2 %) |
| Grippe | 105 (2,8 %) | 17 (2,1 %) | 86 (3,8 %) | 103 (3,4 %) |
| Rhinopharyngite | 192 (5,1 %) | 35 (4,4 %) | 99 (4,4 %) | 134 (4,4 %) |
| Pharyngite | 60 (1,6 %) | 9 (1,1 %) | 31 (1,4 %) | 40 (1,3 %) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 196 (5,2 %) | 36 (4,5 %) | 95 (4,2 %) | 131 (4,3 %) |
| **Investigations** | | | | |
| Augmentation de la protéine C-réactive | 43 (1,1 %) | 3 (0,4 %) | 27 (1,2 %) | 30 (1,0 %) |
| Diminution de la clairance rénale de la créatinine | 58 (1,5 %) | 4 (0,5 %) | 41 (1,8 %) | 45 (1,5 %) |
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition** | | | | |
| Dyslipidémie | 94 (2,5 %) | 12 (1,5 %) | 87 (3,9 %) | 99 (3,2 %) |
| Hypercholestérolémie | 45 (1,2 %) | 9 (1,1 %) | 29 (1,3 %) | 38 (1,2 %) |
| **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** | | | | |
| Arthralgie | 102 (2,7 %) | 20 (2,5 %) | 72 (3,2 %) | 92 (3,0 %) |
| Dorsalgie | 125 (3,3 %) | 19 (2,4 %) | 86 (3,8 %) | 105 (3,4 %) |
| Spasmes musculaires | 37 (1,0 %) | 7 (0,9 %) | 14 (0,6 %) | 21 (0,7 %) |
| Douleurs musculosquelettiques | 38 (1,0 %) | 7 (0,9 %) | 28 (1,2 %) | 35 (1,1 %) |
| Douleurs dans les extrémités | 80 (2,1 %) | 16 (2,0 %) | 57 (2,5 %) | 73 (2,4 %) |

**Tableau 2 – Effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients traités par NESINA et plus fréquemment que chez les patients recevant un placebo dans les études regroupées***

| Système ou organe/terme privilégié | Alogliptine à 25 mg (N = 3 749) | Placebo (N = 793) | Agent de comparaison actif (N = 2 257) | Tous les agents de comparaison (N = 3 050) |
|---|---|---|---|---|
| **Affections du système nerveux** | | | | |
| Neuropathie diabétique | 37 (1,0 %) | 1 (0,1 %) | 17 (0,8 %) | 18 (0,6 %) |
| Céphalées | 203 (5,4 %) | 30 (3,8 %) | 113 (5,0 %) | 143 (4,7 %) |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** | | | | |
| Toux | 66 (1,8 %) | 10 (1,3 %) | 45 (2,0 %) | 55 (1,8 %) |
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** | | | | |
| Prurit | 48 (1,3 %) | 2 (0,3 %) | 12 (0,5 %) | 14 (0,5 %) |
| Éruptions cutanées | 53 (1,4 %) | 7 (0,9 %) | 27 (1,2 %) | 34 (1,1 %) |
| **Affections vasculaires** | | | | |
| Hypertension | 147 (3,9 %) | 26 (3,3 %) | 102 (4,5 %) | 128 (4,2 %) |

***** Inclut les données provenant d'une analyse intérimaire (52 semaines) pour l'étude SYR-322_305

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

Effets indésirables peu fréquents survenus au cours des essais cliniques chez au moins 0,1 % et moins de 1 % des sujets (liés au médicament et de fréquence supérieure à celle observée avec le placebo dans les études regroupées en monothérapie et dans des études de phase III contrôlées par placebo)

**Affections cardiaques :** fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, palpitations

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** acné, cloques, dermatite acnéiforme, dermatite allergique, dermatite de contact, toxidermie, peau sèche, érythème, hyperhidrose, neurodermatite, prurit généralisé, éruption cutanée (incluant éruption maculo-papuleuse), exfoliation de la peau, dermatose pustuleuse sous-cornée

**Affections des organes reproducteurs et du sein :** dysfonction érectile

**Affections du rein et des voies urinaires :** albuminurie, dysurie, hématurie

| | |
|---|---|
| **Affections du système immunitaire :** | hypersensibilité, maladie sérique |
| **Affections du système nerveux :** | trouble de l'attention, dysgueusie, léthargie, déficience de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, sommeil de mauvaise qualité, sciatique, syncope, céphalées de tension, tremblements |
| **Affections gastro-intestinales :** | gêne abdominale, douleur abdominale inférieure, douleur abdominale supérieure, fissure anale, constipation, dyspepsie, entérocolite, douleur gastro-intestinale, douleur dentaire, hernie ombilicale, vomissements |
| **Affections hématologiques et du système lymphatique :** | leucopénie, lymphocytose, neutropénie |
| **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** | bursite, douleur à l'aine, raideur articulaire, contracture musculaire, douleur thoracique musculo-squelettique, gêne musculo-squelettique, douleurs musculo-squelettiques |
| **Affections oculaires :** | vision trouble |
| **Affections psychiatriques :** | agitation, perte de libido, cauchemars |
| **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** | dyspnée, embolie pulmonaire |
| **Affections vasculaires :** | bouffées de chaleur, hypertension |
| **Infections et infestations :** | amygdalite aiguë, bronchite, infection fongique, infection cutanée fongique, herpès simplex, zona, rhinopharyngite, herpès buccal |
| **Investigations :** | augmentation du taux d'alanine aminotransférase, élévation de la tension artérielle, augmentation des taux de triglycérides dans le sang, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (ECG), anomalie de l'intervalle ST-T à l'ECG, anomalie de l'onde T à l'ECG, inversion de l'onde T à l'ECG, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, test de la fonction hépatique anormal, gain pondéral |
| **Lésions, intoxications et complications d'interventions :** | contusion, accident de la route, égratignure |

| | |
|---|---|
| **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** | perte d'appétit, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hyponatrémie |
| **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** | asthénie, fatigue, douleur thoracique non cardiaque, œdème |

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

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

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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.

| | |
|---|---|
| **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** | affections cutanées exfoliatives, notamment syndrome de Stevens-Johnson, angiœdème, urticaire, pemphigoïde bulleuse |
| **Affections du rein et des voies urinaires :** | néphrite tubulo-interstitielle (NTI) |
| **Affections du système immunitaire :** | réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie |
| **Affections gastro-intestinales :** | pancréatite aiguë, reflux gastro-œsophagien |
| **Affections hépatobiliaires :** | dysfonctionnement hépatique, notamment insuffisance hépatique |
| **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** | arthralgie, rhabdomyolyse |

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 10.3 Pharmacocinétique).

Les études *in vitro* indiquent que l'alogliptine est ni un stimulateur des cytochromes P1A2, P2B6, P2C9, P2C19 et P3A4, ni un inhibiteur des cytochromes P1A2, P2B6, P2C8, P2C9, P2C19, P3A4 et P2D6 aux concentrations pertinentes sur le plan clinique. 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude sur les effets de NESINA liés à la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'a été effectuée.

Lorsque NESINA est utilisé en association avec la pioglitazone et la metformine ou en association avec l'insuline ou une sulfonylurée, il faut conseiller aux patients de prendre des précautions pour éviter l'hypoglycémie pendant la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

*Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).*

**Tableau 3 – Effet de l'alogliptine sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

| Dénomination commune | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|---|---|---|
| Atorvastatine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'atorvastatine (un substrat du CYP3A4) augmente de 13 % la $C_{max}$ de l'atorvastatine, n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de l'atorvastatine et augmente de 14 % l'ASC de l'atorvastatine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Cimétidine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cimétidine (un inhibiteur des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de la cimétidine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Digoxine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la digoxine (un substrat de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de la digoxine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Éthynil œstradiol | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'éthynil œstradiol (un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'éthynil œstradiol. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |

**Tableau 3 – Effet de l'alogliptine sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

| Dénomination commune | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|---|---|---|
| Glyburide | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et du glyburide (un substrat du CYP2C9) augmente de 15 % la $C_{max}$ du glyburide et n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ et l'ASC du glyburide. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Metformine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine (un substrat des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$ et le $T_{max}$ de la metformine et augmente de 19 % l'ASC de la metformine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Noréthindrone | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la noréthindrone (un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de la noréthindrone. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Pioglitazone | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la pioglitazone (un substrat du CYP2C8) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de la pioglitazone. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Warfarine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la warfarine (un substrat du CYP1A2/2C9) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$, l'ASC et les paramètres pharmacodynamiques de la warfarine R ou S (temps de Quick ou RIN). | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |

**Tableau 3 – Effet de l'alogliptine sur la pharmacocinétique des autres médicaments**

| Dénomination commune | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|---|---|---|
| Mélange de caféine, midazolam, tolbutamide, dextrométhorphane, fexofénadine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2), du tolbutamide (substrat du CYP2C9) ou du midazolam (substrat du CYP3A4). L'administration concomitante augmente de 32 % la $C_{max}$ du dextrométhorphane (substrat du CYP2D6), n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ du dextrométhorphane et augmente de 27 % l'ASC du dextrométhorphane. L'administration concomitante augmente de 17 % la $C_{max}$ de la fexofénadine (substrat de la glycoprotéine P), n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de la fexofénadine et augmente de 34 % l'ASC de la fexofénadine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| EC = essai clinique | | | |

**Tableau 4 – Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'alogliptine**

| Dénomination commune | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|---|---|---|
| Atorvastatine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de l'atorvastatine (un substrat du CYP3A4) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Cimétidine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cimétidine (un inhibiteur des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Cyclosporine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |

**Tableau 4 – Effet des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'alogliptine**

| Dénomination commune | Référence | Effet | Commentaires cliniques |
|---|---|---|---|
| Digoxine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la digoxine (un substrat de la glycoprotéine P) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Fluconazole | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue de 20 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, prolonge de 1,5 h le $T_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Gemfibrozil | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et du gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9) diminue de 15 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, prolonge de 2 h le $T_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Kétoconazole | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et du kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4) augmente de 22 % la $C_{max}$ de l'alogliptine et n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Metformine | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la metformine (un substrat des transporteurs de cations organiques de type 2) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Pioglitazone | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et de la pioglitazone (un substrat du CYP2C8) n'a pas d'effet sur la $C_{max}$, le $T_{max}$ et l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| Voglibose | EC | L'administration concomitante de l'alogliptine et du voglibose (un inhibiteur de l'alphaglucosidase) diminue de 10 % la $C_{max}$ de l'alogliptine, n'a pas d'effet sur le $T_{max}$ de l'alogliptine et diminue de 22 % l'ASC de l'alogliptine. | Aucun ajustement posologique n'est recommandé |
| EC = essai clinique | | | |

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Des concentrations accrues des hormones incrétines, comme le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le polypeptide insulinotropique 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 elles 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 insulinique au GLP-1 est préservée. L'alogliptine est un inhibiteur puissant, réversible et sélectif de la 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 d'autres enzymes apparentées à des concentrations 15 fois supérieures à l'exposition plasmatique humaine moyenne à la dose clinique recommandée. L'alogliptine ($CI_{50}$ 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.

### 10.2 Pharmacodynamie

L'administration d'une dose unique d'alogliptine chez des sujets en bonne santé a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 dans les 2 à 3 heures suivant l'administration de la dose. Le pic d'inhibition de la DPP-4 était supérieur à 93 % pour toutes les doses de 12,5 mg à 800 mg. L'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 80 % après 24 heures pour les doses égales ou supérieures à 25 mg. L'exposition maximale et l'exposition totale sur 24 heures au GLP-1 actif étaient 3 à 4 fois plus élevées avec l'alogliptine (aux doses de 25 à 200 mg) qu'avec le placebo.

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 uniquotidienne. L'inhibition de la DPP-4 est demeurée supérieure à 81 % 24 heures après 14 jours d'administration. Dans les études cliniques, les taux postprandiaux de GLP-1 actif ont augmenté de façon constante par rapport au

placebo et les glycémies postprandiales ont diminué de façon constante par rapport au placebo. La glycémie 4 heures après un repas (déjeuner, dîner et souper) était constamment réduite par rapport au départ. Lorsque la moyenne de la glycémie sur les 3 repas a été calculée et corrigée en fonction des niveaux initiaux, 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 de l'électrocardiogramme (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 (intervalle de confiance [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 le 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.

### 10.3 Pharmacocinétique

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 5) étaient comparables pour les deux populations.

**Tableau 5 – 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) | $ASC_{(0-24)}$ (ng•h/mL) | Clairance (L/h) | Volume de distribution (L) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Alogliptine à 25 mg à l'état d'équilibre chez les patients atteints d'un 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 (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. 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. Les concentrations à l'état d'équilibre ont été atteintes avec une accumulation minimale tant chez les sujets en bonne santé (accumulation environ 1,4 fois plus élevée) que chez les patients atteints d'un diabète sucré de type 2 (accumulation environ 1,3 fois plus élevée). Le coefficient de variation entre sujets pour l'ASC de l'alogliptine était faible (17 %).

**Absorption :**

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. NESINA peut donc être administré avec ou sans aliments.

**Distribution :**

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 L, ce qui indique que le médicament est bien distribué dans les tissus.

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

**Métabolisme :**

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 semblable 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 le CYP2D6 et le CYP3A4 contribuent au métabolisme limité de l'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.

**Élimination :**

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, ce qui fait que 89 % de la dose radioactive administrée sont éliminés. La clairance rénale de l'alogliptine (9,6 L/h) évoque une sécrétion tubulaire rénale active. La clairance systémique de l'alogliptine était de 14,0 L/h.

**Linéarité et dépendance en fonction du temps :**

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 (ce qui couvre la plage des doses thérapeutiques).

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 ou 7 jours de posologie uniquotidienne pour les doses de 25 mg à 400 mg. Ceci indique que les paramètres cinétiques de l'alogliptine après des doses multiples ne dépendent pas du temps.

**Populations et états pathologiques particuliers :**

- **Enfants**

  Les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas encore été établis. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour l'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique.

- **Personnes âgées**

  La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre les sujets jeunes (18 à 45 ans) et les sujets âgés (65 à 85 ans). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de l'âge. Cependant, la posologie de NESINA doit être prudente chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population. Tout ajustement posologique doit s'appuyer sur une évaluation de la fonction rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- **Sexe**

  La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre les hommes et les femmes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du sexe.

- **Polymorphisme génétique**

  L'effet des polymorphismes génétiques sur les paramètres pharmacocinétiques de l'alogliptine n'a pas été étudié, car l'alogliptine est peu métabolisée et la majorité est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

- **Origine ethnique**

  La pharmacocinétique de l'alogliptine n'est pas significativement différente entre la population noire, la population blanche et la population asiatique. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction de la race.

- **Insuffisance hépatique**

  Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de ChildPugh), 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 ou 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

- **Insuffisance rénale**

  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 à ≤ 80 mL/min), modérée (ClCr = ≥ 30 à ≤ 50 mL/min), grave (ClCr = < 30 mL/min) et d'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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

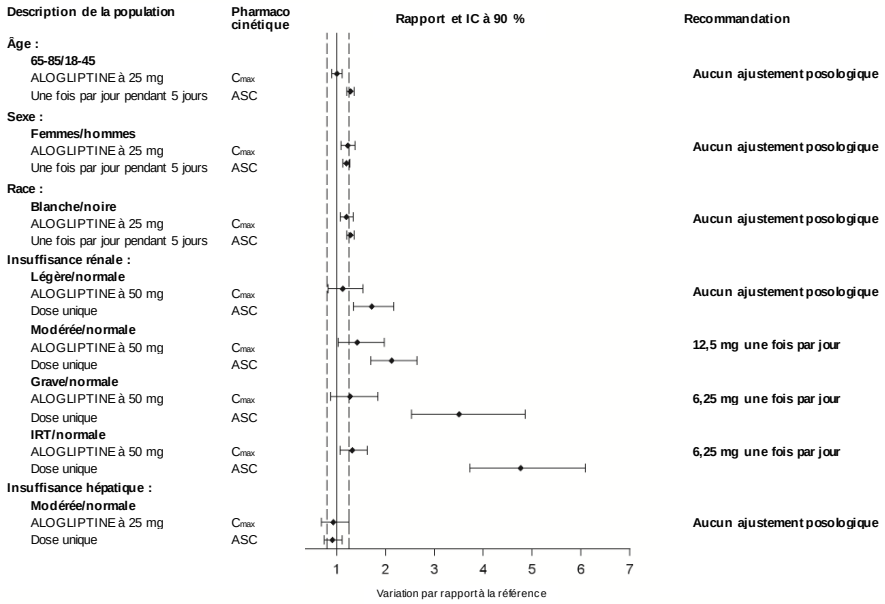
  Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée, une ASC plasmatique de l'alogliptine environ 2 fois plus élevée a été observée. Pour maintenir les expositions systémiques à NESINA semblables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 12,5 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée.

  L'ASC plasmatique de l'alogliptine était environ 3 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave et environ 4 fois plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (nécessitant une dialyse). La dialyse a éliminé environ 7 % du médicament au cours d'une séance de dialyse de 3 heures. NESINA peut être administré sans égard au moment de la dialyse. Pour maintenir les expositions systémiques à NESINA semblables à celles observées chez les patients dont la fonction rénale est normale, la dose recommandée est de 6,25 mg une fois par jour chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, ainsi que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

- **Poids corporel**

  Il est peu probable que le poids corporel ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'alogliptine. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du poids corporel.

**Figure 1 – Effet des facteurs intrinsèques sur l'exposition à l'alogliptine**




## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver NESINA à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières pour NESINA.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

## 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

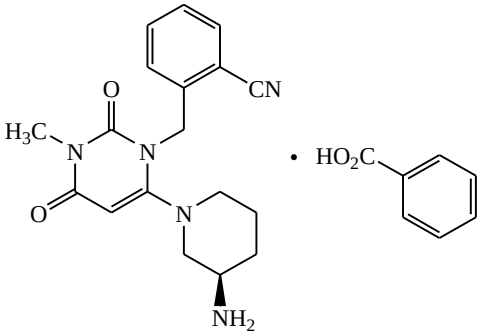
Nom propre : benzoate d'alogliptine

Nom chimique : 2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridine-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidine-1(2*H*)-yl}méthyl) benzonitrile monobenzoate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{18}H_{21}N_5O_2 \bullet C_7H_6O_2$

461,51 (sel de benzoate) 339,39 (base libre)

Formule de structure :




Propriétés physicochimiques : Le benzoate d'alogliptine est une 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 physiologique; légèrement soluble dans l'éthanol, et très légèrement soluble dans l'octanol et l'acétate d'isopropyle.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

L'alogliptine a été étudiée en monothérapie et en traitement d'appoint à la metformine, à une sulfonylurée, à la pioglitazone (avec ou sans metformine ou sulfonylurée) ou à l'insuline (avec ou sans metformine).

Au total, 14 779 patients atteints d'un diabète sucré de type 2 ont participé à des études cliniques à double insu et contrôlées par placebo ou par médicament actif, dont une de phase II et 13 de phase III (incluant l'étude sur les résultats cardiovasculaires), visant à évaluer les effets de l'alogliptine sur la maîtrise glycémique et son innocuité. Dans ces études, 2 257 patients traités par l'alogliptine (24,9 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 386 (4,3 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Ces études comprenaient 5 744 patients atteints d'une insuffisance rénale légère, 1 290 patients atteints d'une insuffisance rénale modérée et 82 patients atteints d'une insuffisance rénale grave qui ont été traités avec l'alogliptine. En excluant l'étude sur les résultats cardiovasculaires, 3 750 patients ont été traités par l'alogliptine à 25 mg et 2 476 patients ont été traités par l'alogliptine à 12,5 mg.

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 monothérapie et comme traitement initial ou traitement d'appoint en association. Ces améliorations ont été déterminées par les réductions statistiquement significatives et pertinentes sur le plan clinique de l'hémoglobine glyquée ($HbA_{1c}$) comparativement au témoin entre le début et la fin de l'étude. Les réductions du taux d'$HbA_{1c}$ étaient similaires dans les différents sous-groupes, notamment selon l'insuffisance rénale légère ou modérée, l'âge, le sexe, la race et l'indice de masse corporelle (IMC). Des réductions cliniquement significatives du taux d'$HbA_{1c}$ comparativement au témoin ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg, peu importe la dose de médicament de fond au départ, pour les sujets dont le taux d'$HbA_{1c}$ initial était > 7,5. Des taux initiaux supérieurs d'$HbA_{1c}$ étaient associés à des réductions plus importantes du taux d'$HbA_{1c}$. En général, les effets de l'alogliptine ont été neutres sur le poids corporel et les taux de lipides.

*Alogliptine en monothérapie*

**Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en monothérapie**

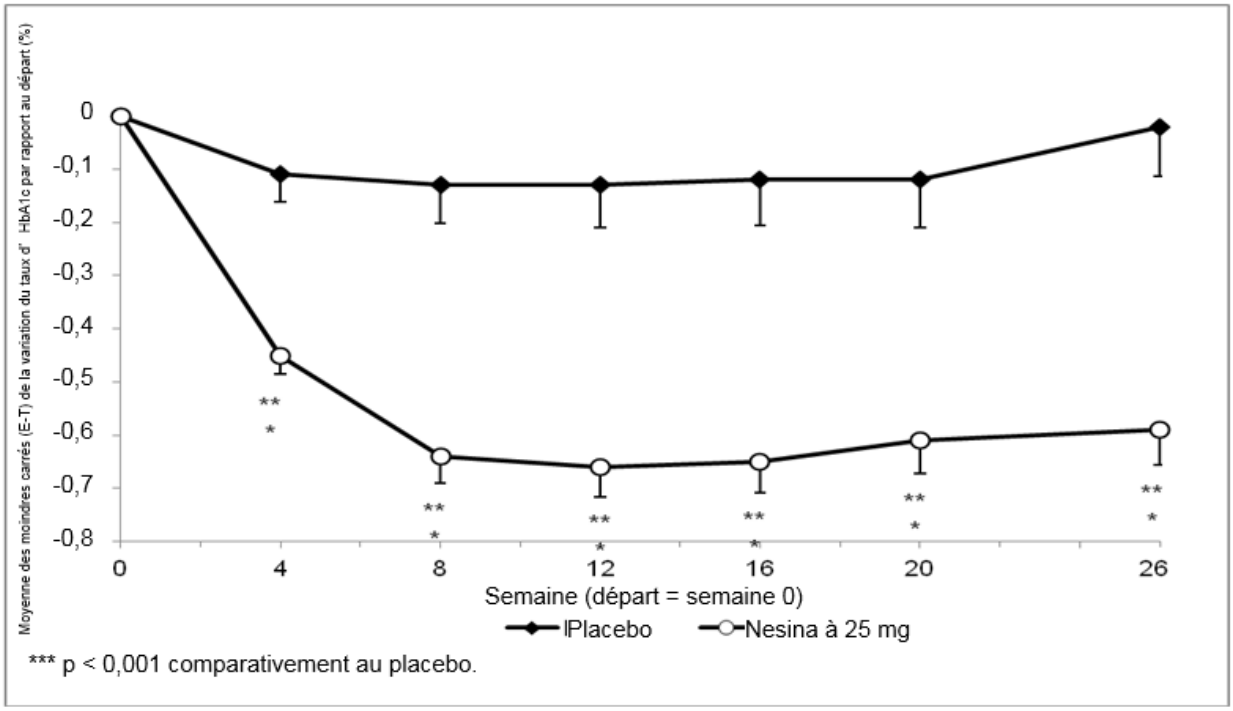
| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322-PLC-010 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité ($HbA_{1c}$) | ALO à 12,5 mg (133/105)<br>ALO à 25 mg (131/107)<br>PBO (64/40)<br>Total (328/252)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 26 semaines<br>Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 dont la maîtrise glycémique est inadéquate avec un régime et l'activité physique seulement | 329 | 53,4 ans (24-80) | 175 hommes (53,2 %), 154 femmes (46,8 %) |

**Tableau 7 – Résultats de l'étude SYR322-PLC-010 sur l'alogliptine en monothérapie : paramètres glycémiques lors de l'étude de 26 semaines contrôlée par placebo sur NESINA en monothérapie chez des patients atteints d'un diabète de type 2**

| | NESINA 25 mg | Placebo |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **N = 131** | **N = 64** |
| Départ (moyenne) | 7,91 | 8,03 |
| Variation entre le départ et la semaine 26† | -0,59 ± 0,066 (n = 128) | -0,02 ± 0,094 (n = 63) |
| Différence p/r au placebo† | -0,57 %* [-0,80; -0,35] | |
| Patients (%) obtenant un taux d'$HbA_{1c} \leq 7$ % à la semaine 26 | 44,3 | 23,4 |
| **Glycémie à jeun (mmol/L)** | **N = 129** | **N = 64** |
| Départ (moyenne) | 9,55 | 9,62 |
| Variation entre le départ et la semaine 26† | -0,9 ± 0,2 (n = 129) | 0,6 ± 5,24 (n = 64) |
| Différence p/r au placebo† | 1,54 mmol/L* [-2,24, -0,84] | |

† Moyenne des moindres carrés ± É-T
* p < 0,001, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 2 – Variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 avec NESINA à 25 mg en monothérapie**



Le traitement par NESINA à 25 mg a entraîné des améliorations statistiquement significatives rapport au départ quant au taux d'$HbA_{1c}$ dès la semaine 4 (Figure 2) et à la glycémie à jeun (GJ) dès la semaine 1 comparativement au placebo à la semaine 26 (Tableau 7). Pendant l'étude, les patients recevant NESINA à 25 mg (8 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie que ceux recevant un placebo (30 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

*Alogliptine en traitement d'appoint à la metformine*

**Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la metformine**

| Nº d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322-MET-008 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité ($HbA_{1c}$) | MET avec :<br>ALO à 12,5 mg (213/176)<br>ALO à 25 mg (207/165)<br>PBO (104/72)<br>Total (524/413)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 26 semaines<br>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 %) |

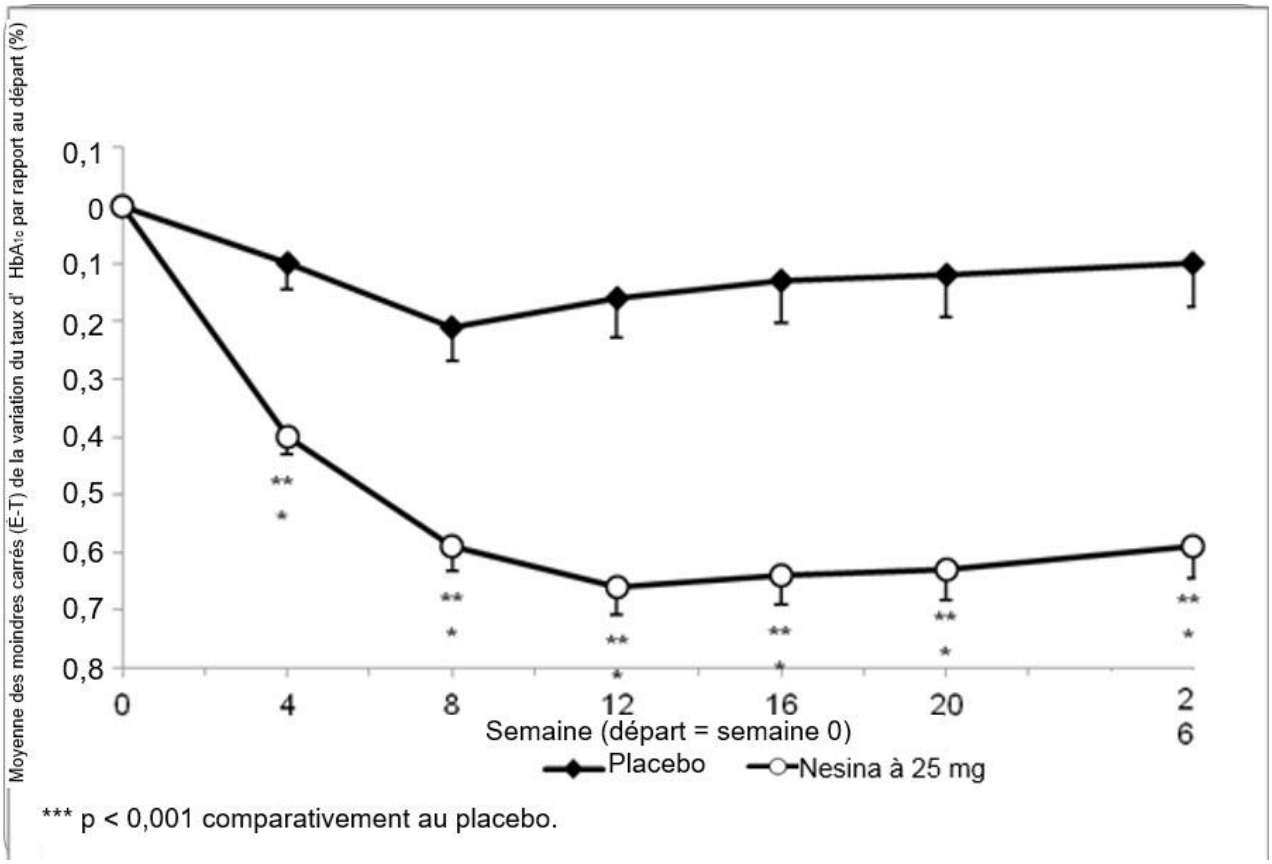
**Tableau 9 – Résultats de l'étude SYR-322_008 sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la metformine : paramètres glycémiques à la semaine 26**

| | NESINA 25 mg | Placebo |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **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'$HbA_{1c} \leq 7$ % 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 ± É-T

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

**Figure 3 – Variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA à 25 mg est ajouté à la metformine**




L'ajout de NESINA à 25 mg une fois par jour au traitement par la metformine (dose moyenne = 1 847 mg) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'$HbA_{1c}$ et de la glycémie à jeun entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 9). Des améliorations significatives du taux d'$HbA_{1c}$ p/r à l'ajout du placebo ont été notées dès 4 semaines après le début du traitement par NESINA 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 ont été notées dès 1 semaine après le début du traitement par NESINA, 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 (8,2 %) ont été moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (24,0 %).

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la metformine par rapport au glipizide en traitement d'appoint à la metformine**

| Nº d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322_305 (ENDURE) | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par médicament actif<br>Efficacité ($HbA_{1c}$) | MET + ALO à 12,5 mg (880/472)<br>MET + ALO à 25 mg (885/493)<br>MET + glipizide (874/427)<br>Total (2 639/1 392)<br><br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 52 semaines et 104 semaines<br>Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 présentant une maîtrise glycémique inadéquate avec la MET (≥ 1 500 mg ou DMT) seule | 2 639 | 55,4 ans (21-80) | 1 312 hommes (49,7 %), 1 327 femmes (50,3 %) |

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 NESINA à 25 mg par jour (n = 885), NESINA 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 ≥ 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 de NESINA à 25 mg une fois par jour au traitement par la metformine (dose moyenne = 1 835 mg) a entraîné des améliorations du taux d'$HbA_{1c}$ 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 NESINA 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'$HbA_{1c}$ par rapport au départ était de -0,61 % avec NESINA 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 NESINA 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 une sulfonylurée (SU)*

**Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à une sulfonylurée**

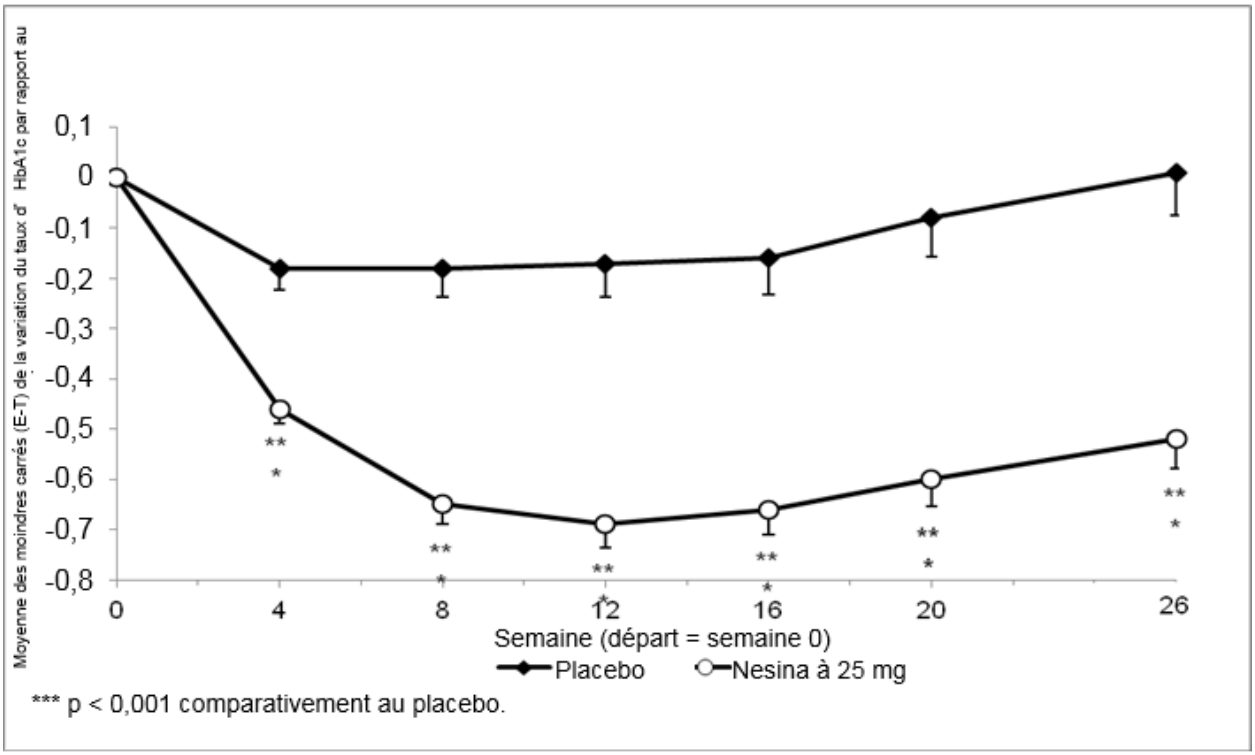
| Nº d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322-SULF-007 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité ($HbA_{1c}$) | Glyburide avec :<br>ALO à 12,5 mg (203/153)<br>ALO à 25 mg (198/148)<br>PBO (99/62)<br>Total (500/363)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 26 semaines<br>Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités avec une SU seule et présentant une maîtrise glycémique inadéquate | 500 | 56,6 ans (21-80) | 261 hommes (52,2 %), 239 femmes (47,8 %) |

**Tableau 12 – Résultats de l'étude SYR-322-007 sur l'alogliptine en traitement d'appoint à une sulfonylurée : paramètres glycémiques à la semaine 26**

| | NESINA 25 mg | Placebo |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **N = 198** | **N = 99** |
| Départ (moyenne) | 8,09 | 8,15 |
| Variation entre le départ et la semaine 26† | -0,52 ± 0,058 (n = 197) | 0,01 ± 0,084 (n = 97) |
| Différence p/r au placebo† | -0,53 %* [-0,73, -0,33] | |
| Patients (%) obtenant un taux d'$HbA_{1c}$ ≤ 7 % à la semaine 26 | 34,8 | 18,2 |
| **Glycémie à jeun (mmol/L)** | **N = 198** | **N = 99** |
| Départ (moyenne) | 9,65 | 9,84 |
| Variation entre le départ et la semaine 26† | -0,47 ± 0,19 (n = 198) | 0,12 ± 0,26 (n = 99) |
| Différence p/r au placebo† | -0,58 mmol/L [-1,22, 0,05] | |

† Moyenne des moindres carrés ± É-T
* p < 0,01, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 4 – Variation du taux d'HbA$_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA à 25 mg est ajouté à une sulfonylurée**




L'ajout d'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par le glyburide (dose moyenne = 12,2 mg) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'HbA$_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 (voir la Figure 4) comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 12). Aucune différence significative par rapport au placebo n'a été notée pour la variation moyenne de la GJ entre le départ et la semaine 26 (réduction de 0,47 mmol/L avec l'alogliptine à 25 mg comparativement à une augmentation de 2,2 mg/dL avec le placebo). De plus, les patients recevant l'alogliptine à 25 mg ont été moins nombreux (15,7 %) à avoir besoin d'un traitement de secours contre l'hyperglycémie pendant l'étude que ceux recevant le placebo (28,3 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

*Alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone* (PIO)

**Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone**

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322-TZD-009 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité ($HbA_{1c}$) | PIO + SU ou MET avec :<br>ALO à 12,5 mg (197/153)<br>ALO à 25 mg (199/160)<br>PBO (97/71)<br>Total (493/384)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 26 semaines<br>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 %) |

**Tableau 14 – Résultats de l'étude SYR-322_009 sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone : paramètres glycémiques à la semaine 26**

| | NESINA 25 mg | Placebo |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **N = 199** | **N = 97** |
| Départ (moyenne) | 8,01 | 7,97 |
| Variation entre le départ et la semaine 26† | 0,80 ± 0,056 (n = 195) | -0,19 ± 0,081 (n = 95) |
| Différence p/r au placebo† | -0,61 %* [-0,80, -0,41] | |
| Patients (%) obtenant un taux d'$HbA_{1c} \leq 7$ % 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 ± 0,15 (n = 197) | -0,32 ± 0,21 (n = 97) |
| Différence p/r au placebo† | -0,78 mmol/L* [-1,29, -0,28] | |

† Moyenne des moindres carrés ± É-T
* $p < 0,01$, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

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 sulfonylurée) a entraîné des améliorations statistiquement significatives du taux d'$HbA_{1c}$ (voir la Figure 5) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 14). Au départ, environ 56 % des sujets ont reçu de la metformine et 21 % ont reçu une sulfonylurée.
Des réductions cliniquement significatives du taux d'$HbA_{1c}$ ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg comparativement au placebo, sans égard au fait que les patients avaient reçu de la metformine ou une sulfonylurée en concomitance. 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.

*Alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone avec la metformine*

**Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone avec la metformine**

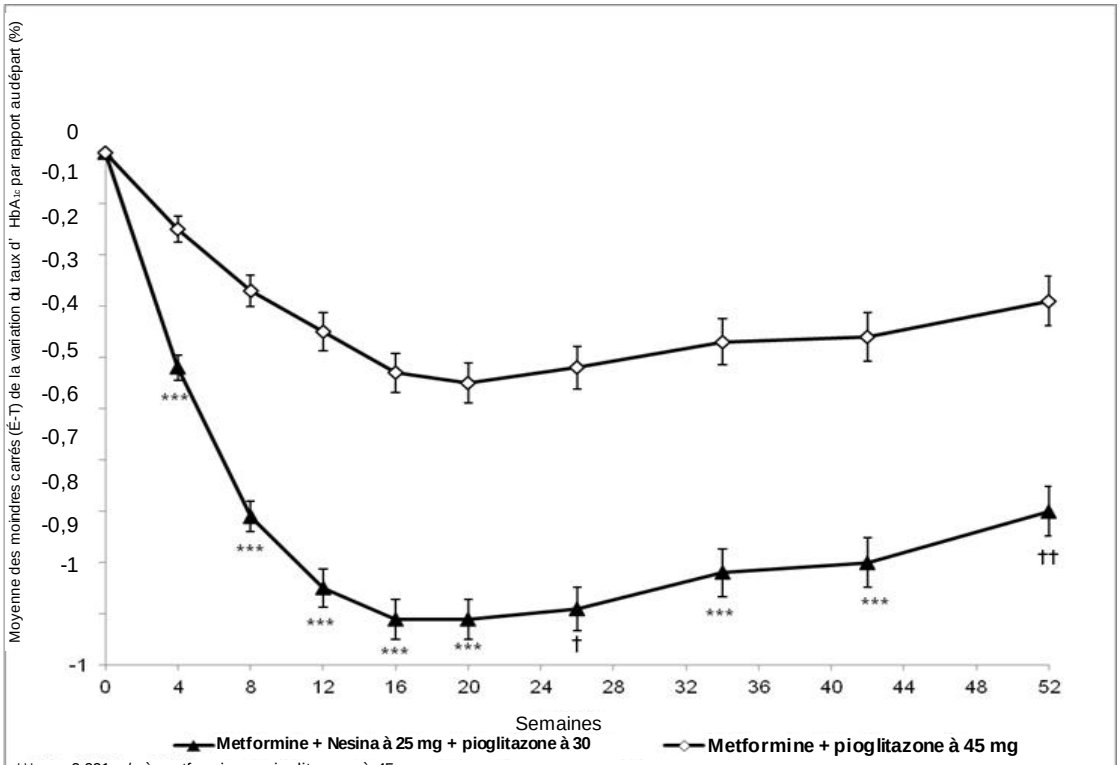
| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| 01-06-TL-322OPI-004 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et à 2 groupes de traitement<br>Efficacité ($HbA_{1c}$) | MET + ALO à 25 mg + PIO à 30 mg (404/283)<br>MET + PIO à 45 mg (399/243)<br>Total (803/526)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 52 semaines<br>Sujets atteints d'un diabète sucré<br>de type 2 présentant une maîtrise<br>glycémique inadéquate avec la<br>MET (≥ 1 500 mg ou DMT) et la<br>PIO à 30 mg | 803 | 55,1 ans (25-80) | 414 hommes (51,6 %), 389 femmes (48,4 %) |

**Tableau 16 – Résultats de l'étude 322OPI-004 sur l'alogliptine en traitement d'appoint à la pioglitazone avec la metformine : paramètres glycémiques à la semaine 52**

| | NESINA à 25 mg + chlorhydrate de metformine (≥ 1 500) + pioglitazone à 30 mg | Chlorhydrate de metformine (≥ 1 500) + pioglitazone à 45 mg |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **N = 404** | **N = 399** |
| Départ (moyenne) | 8,24 | 8,14 |
| Variation entre le départ de l'étude et la semaine 52 (analyse conforme au protocole)† | -0,70 ± 0,048 (n = 303) | -0,29 ± 0,048 (n = 306) |
| Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone† | -0,42 % [-infini, -0,28] | |
| Patients (%) obtenant un taux d'$HbA_{1c}$ ≤ 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 ± 0,10 (n = 399) | -0,21 + 0,10 (n = 396) |
| Différence p/r à l'association metformine + pioglitazone† | -0,60 mmol/L* <-0,90, -0,32> | |

† Moyenne des moindres carrés ± É-T
* p < 0,001, [ ] représente un intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %, <> représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 5 – Variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA à 25 mg est ajouté à l'association pioglitazone et metformine**




*** p < 0,001 p/r à metformine + pioglitazone à 45 mg.
† Différence des moyennes selon la méthode des moindres carrés (IC unilatéral à 97,5 %) = -0,47 (-infini, -0,35), indiquant que la variation moyenne depuis le départ dans le groupe metformine + Nesina à 25 mg + pioglitazone à 30 mg était non inférieure à celle du groupe metformine + pioglitazone à 45 mg.
†† Différence des moyennes selon la méthode des moindres carrés (IC unilatéral à 97,5 %) = -0,42 (-infini, -0,28), indiquant que la variation moyenne depuis le départ dans le groupe metformine + Nesina à 25 mg + pioglitazone à 30 mg était non inférieure à celle du groupe metformine + pioglitazone à 45 mg.

L'ajout de l'alogliptine à 25 mg une fois par jour au traitement par la pioglitazone à 30 mg et la metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné des améliorations cliniquement significatives du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 52 (voir la Figure 5) qui étaient non inférieures et statistiquement supérieures à celles produites par le traitement par la pioglitazone à 45 mg et la metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, Tableau 16). Avec l'alogliptine à 25 mg plus la pioglitazone à 30 mg et la metformine, des réductions importantes du taux d'$HbA_{1c}$ 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, 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 %). Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

*Alogliptine en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine)*

**Tableau 17 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'alogliptine en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine)**

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | Sexe (hommes/ femmes) |
|---|---|---|---|---|---|
| SYR-322-INS-011 | Étude de phase III à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, à 3 groupes de traitement Efficacité ($HbA_{1c}$) | Insuline avec ou sans MET avec :<br>ALO à 12,5 mg (131/83)<br>ALO à 25 mg (129/77)<br>PBO (129/55)<br>Total (389/215)<br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : 26 semaines<br>Sujets atteints d'un diabète sucré de type 2 traités avec l'insuline seule ou en association avec de la MET | 390 | 55,4 ans (23-80) | 161 hommes (41,3 %), 229 femmes (58,7 %) |

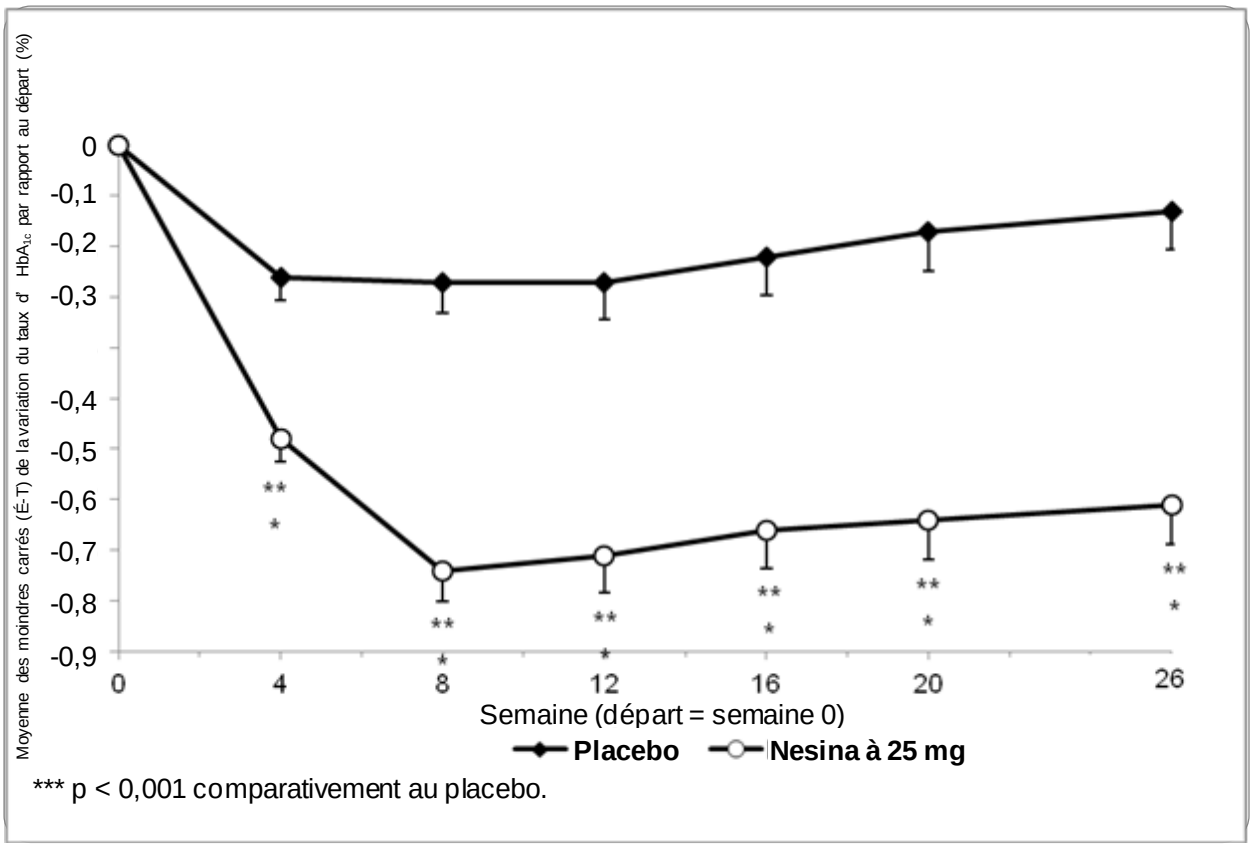
**Tableau 18 – Résultats de l'étude 322-INS-011 sur l'alogliptine en traitement d'appoint à l'insuline (avec ou sans metformine) : paramètres glycémiques à la semaine 26**

| | NESINA 25 mg | Placebo |
|---|---|---|
| **$HbA_{1c}$ (%)** | **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'$HbA_{1c} \leq 7$ % 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 ± É-T

* $p < 0,05$, [ ] représente un intervalle de confiance bilatéral à 95 %

**Figure 6 – Variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 26 lorsque NESINA à 25 mg est ajouté à l'insuline**




L'alogliptine a été étudiée chez des patients dont le taux initial d'$HbA_{1c}$ était ≥ 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'$HbA_{1c}$ (voir la Figure 6) et de la glycémie à jeun (GJ) entre le départ et la semaine 26 comparativement à l'ajout du placebo (Tableau 18). 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'$HbA_{1c}$ ont également été observées avec l'alogliptine à 25 mg comparativement au placebo, sans égard au fait que les patients avaient reçu de la metformine en concomitance. Des améliorations significatives du taux d'$HbA_{1c}$ p/r au placebo ont été notées dès 4 semaines après le début du traitement par NESINA et elles sont restées significatives à chaque point dans le temps jusqu'à la fin de l'étude. Le poids corporel n'était pas significativement différent entre les groupes.

*Patients présentant une insuffisance rénale*

On a examiné l'efficacité et l'innocuité des doses recommandées d'alogliptine dans un sous-groupe de patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, et on a constaté qu'elles concordent avec le profil obtenu chez des patients dont la fonction rénale est normale.

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

Le traitement par l'alogliptine à 25 mg une fois par jour a entraîné des améliorations du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 52 qui n'étaient pas inférieures (variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 52 = -0,14 %) à celles produites par le glipizide (variation du taux d'$HbA_{1c}$ entre le départ et la semaine 52 = -0,09 %; dose moyenne de glipizide = 5,4 mg).

**Autres études**

*Innocuité cardiovasculaire (étude SYR-322_402; EXAMINE)*

**Tableau 19 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques évaluant les résultats cardiovasculaires avec l'alogliptine par rapport au placebo en association avec le traitement de référence chez des patients atteints d'un diabète sucré de type 2 et ayant connu un syndrome coronarien aigu**

| N° d'étude | Conception de l'étude | Posologie (patients inscrits/ ayant terminé l'essai), voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (Tranche) | 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<br>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<br><br>Administration par voie orale<br>Durée du traitement : moyenne de 17 mois; participation à l'étude : moyenne de 19 mois<br>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 %) |

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 NESINA 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 d'un 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 NESINA 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 de NESINA 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 NESINA 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 NESINA 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 NESINA 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 temps écoulé 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 (AVC) non mortel. Au départ, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans, la durée moyenne du diabète était de 9,2 ans et le taux moyen d'$HbA_{1c}$ 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 %), 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 20). Pour l'analyse de chaque composante du paramètre primaire composite d'EICVM, le temps écoulé avant la survenue du premier événement était défini comme étant l'intervalle 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 20 – EICVM déclarés au cours de l'étude sur les résultats cardiovasculaires**

| | Nombre de patients (%) | | |
|---|---|---|---|
| | **Alogliptine** | **Placebo** | **Rapport de risque (IC unilatéral à 99 %)** |
| | 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 21 – 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) |

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :**

**Toxicité aiguë :**

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 :**

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, les reins 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'aspartate aminotransférase (AST), d'alanine aminotransférase (ALT) et/ou de phosphatase alcaline (ALP), une augmentation du poids du foie, ainsi qu'une hypertrophie minimale à légère des hépatocytes centrolobulaires. À des doses ≥ 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 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 les

reins 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.

**Cancérogénicité :**

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 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.

**Génotoxicité :**

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.

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

**Reproduction**

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 (jusqu'à environ 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 spermes anormaux a été notée à 1 000 mg/kg/jour (environ 392 fois l'exposition humaine à la DMRH).

**Développement**

Le passage transplacentaire de l'alogliptine survient chez le rat après l'administration par voie orale.

L'alogliptine n'a pas été tératogène chez le lapin et le rat à des doses orales allant respectivement 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. Des doses plus élevées d'alogliptine

ont entraîné une toxicité maternelle et étaient associées à un retard ou à une absence d'ossification et à une baisse du poids fœtal. La dose sans effet nocif observé pour le développement embryo-fœtal chez le lapin et le rat était respectivement de 200 mg/kg/jour et de 500 mg/kg/jour (environ 149 et 180 fois l'exposition humaine à la DMRH).

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.

**Pharmaco-innocuité :**

L'innocuité cardiovasculaire de l'alogliptine a été évaluée. L'alogliptine n'a pas inhibé le courant de queue des canaux hERG sur des cellules HEK-293 et CHO stablement transfectées, et n'a pas eu d'effet sur les paramètres du potentiel d'action dans des fibres de Purkinje de cœur de chien. La fonction cardiovasculaire a été évaluée par télémétrie chez des chiens Beagle conscients après l'administration de doses orales uniques de 0; 7,5; 15 et 25 mg/kg d'alogliptine. Aucun effet n'a été observé sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les taux de troponine cardiaque (isoformes I et T) ou les paramètres des intervalles à l'ECG.

L'innocuité respiratoire a été évaluée chez le rat après une dose orale unique de 0, 10, 30 et 100 mg/kg d'alogliptine. Il n'y a pas eu de variations de la fréquence respiratoire, du volume par minute ou du volume courant.

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

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

**PrNESINAMD**

**Comprimés d'alogliptine**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NESINA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NESINA**.

**Pour quoi utilise-t-on NESINA?**

NESINA est utilisé en plus du régime alimentaire et de l'activité physique pour améliorer la glycémie chez les patients adultes atteints d'un diabète de type 2. NESINA est utilisé :

- seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de la metformine; ou
- en association avec de la metformine; ou
- en association avec une sulfonylurée; ou
- en association avec de la pioglitazone; ou
- en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine); ou
- en association avec de la pioglitazone et de la metformine.

**Comment NESINA agit-il?**

L'ingrédient médicinal contenu dans NESINA est l'alogliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4). Elle contribue à augmenter le taux d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, surtout après un repas. L'alogliptine aide également à réduire la quantité de glucose produite par l'organisme.

**Quels sont les ingrédients de NESINA?**

Ingrédient médicinal : benzoate d'alogliptine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane (E171), encre d'imprimerie (gris F1), hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910, mannitol, oxyde de fer jaune (E172) [présent dans les comprimés à 12,5 mg], oxyde de fer rouge (E172) [présent dans les comprimés à 25 mg et 6,25 mg], polyéthylène glycol (Macrogol 8000), stéarate de magnésium.

**NESINA est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés d'alogliptine (sous forme de benzoate d'alogliptine) à 6,25 mg, 12,5 mg et 25 mg

**Ne pas utiliser NESINA si :**

- vous êtes allergique à l'alogliptine ou à un autre ingrédient de ce médicament

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NESINA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes atteint d'un diabète de type 1. Cela signifie que votre organisme ne produit pas d'insuline.
- si vous êtes atteint d'acidocétose diabétique, une complication du diabète qui survient lorsque l'organisme est incapable de décomposer le glucose parce qu'il n'y a pas assez d'insuline. Les symptômes comprennent : soif excessive, miction fréquente, perte d'appétit, nausées ou vomissements et rapide perte de poids.
- si vous prenez les antidiabétiques pioglitazone, metformine, insuline (avec ou sans metformine) ou sulfonylurée (par exemple, glipizide, tolbutamide, glibenclamide). Votre médecin pourrait vouloir réduire la dose de ces médicaments lorsque vous les prenez avec NESINA afin d'éviter que votre glycémie devienne trop basse.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes aux reins.
- si vous souffrez d'insuffisance cardiaque.
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes au foie.
- si vous avez subi une greffe d'organe.
- si vous êtes atteint du syndrome d'immunodéficience humaine (VIH) ou d'une infection qui dure depuis longtemps.
- si vous avez présenté des réactions allergiques à un autre médicament que vous prenez pour maîtriser votre glycémie. Les symptômes peuvent inclure des démangeaisons généralisées avec sensation de chaleur, touchant en particulier le cuir chevelu, la bouche, la gorge, les paumes des mains et la plante des pieds, ainsi que des cloques (syndrome de Stevens-Johnson).
- si vous avez des antécédents d'angiœdème, une affection caractérisée par une enflure des tissus qui se trouvent sous la peau. Une réaction allergique à NESINA est plus probable en pareil cas.

**Autres mises en garde :**

Une **pemphigoïde bulleuse** peut se manifester au cours du traitement par NESINA. Il s'agit d'une réaction cutanée grave qui peut provoquer l'apparition de cloques (bulles) et d'érosions (peau qui pèle). Si cela se produit, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ce dernier pourrait devoir interrompre votre traitement et vous orienter vers un dermatologue (médecin spécialiste qui traite les maladies de la peau).

**Examens et bilans de santé :** Avant et pendant le traitement par NESINA, votre professionnel de la santé réalisera fréquemment des analyses sanguines pour évaluer le bon fonctionnement de vos reins et de votre foie et voir dans quelle mesure NESINA a modifié votre sang et votre glycémie. Une évaluation de votre fonction rénale se fera au moins une fois par an et pourrait

être effectuée plus souvent si vous êtes une personne âgée ou si vous avez des problèmes de reins qui risquent de s'aggraver.

**Grossesse et allaitement :** Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, ou si vous prévoyez d'avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devez pas utiliser NESINA pendant la grossesse.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez NESINA, car la metformine passe dans le lait maternel.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines :** NESINA peut causer une baisse du taux de sucre dans votre sang si vous le prenez avec certains autres médicaments. Abstenez-vous de conduire un véhicule ou d'utiliser de la machinerie si des symptômes d'hypoglycémie (taux de sucre dans le sang trop bas) apparaissent.

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

**Les produits suivant pourraient interagir avec NESINA :**

Il n'y a aucune interaction médicamenteuse connue avec NESINA.

**Comment prendre NESINA :**

- Prenez NESINA exactement comme vous l'a prescrit votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Prenez vos comprimés une fois par jour, avec ou sans nourriture.
- Avalez vos comprimés entiers avec de l'eau.
- Votre médecin peut prescrire NESINA en même temps qu'un autre médicament pour maîtriser votre glycémie.

**Dose habituelle :**

La dose recommandée de NESINA est de 25 mg une fois par jour.

Votre médecin vous dira si vous avez besoin de modifier la quantité des autres médicaments que vous prenez.

Votre médecin peut vous prescrire une dose réduite dans les cas suivants :

- Si vous souffrez de troubles rénaux; ou
- Si vous prenez NESINA avec une sulfonylurée ou de l'insuline.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NESINA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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 deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NESINA?**

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

- symptômes du rhume ou semblables à ceux de la grippe, notamment mal de gorge, congestion nasale, sensation de fatigue, fièvre, frissons, douleurs corporelles, toux sèche;
- fatigue;
- éruption cutanée ou démangeaisons;
- maux de tête;
- douleur abdominale;
- maux d'estomac;
- nausées;
- vomissements;
- constipation;
- indigestion, brûlures d'estomac;
- douleur dorsale;
- douleur musculaire ou osseuse (incluant à la poitrine);
- douleur dentaire;
- crampes;
- troubles du sommeil;
- fatigue, faiblesse, étourdissements ou teint pâle en raison d'une faible numération des globules rouges (anémie);
- enflure des extrémités;
- tension artérielle élevée (hypertension);
- taux élevé de cholestérol ou de lipides dans le sang;
- douleur, engourdissement ou sensation de picotements dans les extrémités.

NESINA peut causer des anomalies dans les résultats d'analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer les tests sanguins et interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Consultez votre professionnel de la santé** | | **Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement** |
| | **Seulement si l'effet est grave** | **Dans tous les cas** | |
| **COURANT** | | | |
| **Hypoglycémie** (faible glycémie) **:** (si le médicament est administré avec la metformine et la pioglitazone, ou avec une sulfonylurée, ou avec de l'insuline [avec ou sans metformine]) tremblements, transpiration, anxiété, vision trouble, picotements dans les lèvres, pâleur, fluctuations de l'humeur ou confusion. | | | √ |
| **PEU COURANT** | | | |
| **Réaction allergique :** éruption cutanée grave, urticaire, difficulté à avaler ou à respirer, enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue et sensation d'évanouissement. | | | √ |
| **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** | | | |
| **Pemphigoïde bulleuse** (réaction cutanée grave) **:** cloques, rougeur ou desquamation (peau qui pèle). | | √ | |
| **Syndrome de Stevens-Johnson** (réaction allergique grave) **:** éruption cutanée grave, rougeur de la peau, douleur, enflure des lèvres, des yeux ou de la bouche, desquamation (peau qui pèle) et symptômes semblables à ceux de la grippe. | | | √ |
| **Troubles du foie :** nausées ou vomissements, maux d'estomac, fatigue inhabituelle ou inexpliquée, perte d'appétit, urines foncées ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux. | | | √ |
| **Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles endommagés) **:** spasmes musculaires, faiblesse, urine de couleur brun-rouge (de la couleur du thé). | | | √ |
| **FRÉQUENCE INCONNUE** | | | |
| **Arthralgie :** douleur articulaire grave et invalidante. | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|---|---|
| **Symptôme / effet** | **Consultez votre professionnel de la santé** | | **Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement** |
| | **Seulement si l'effet est grave** | **Dans tous les cas** | |
| **Néphrite tubulo-interstitielle** (problèmes aux reins) **:** diminution du volume urinaire, présence de sang dans les urines. | | √ | |

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

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**Entreposage :**

Conservez NESINA à une température qui se situe entre 15 et 30 °C.

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

N'utilisez pas 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.

NESINA ne nécessite pas de conditions spéciales de conservation.

Ne jetez pas 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.

**Pour en savoir plus sur NESINA :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.takeda.com/fr-ca/nesinamp), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 25 février 2022

NESINA[MD] est une marque de commerce déposée de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

TAKEDA[MC] et le logo TAKEDA[MD] sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.