|  |  |
| --- | --- |
| Saxagliptine/metformine  | **EFFETS INDÉSIRABLES**  |

Aucun essai thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de Saxagliptine/metformine , mais la bioéquivalence de Saxagliptine/metformine avec la saxagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique).

***Saxagliptine :***

*Résumé du profil de sécurité :*

Un total de 4148 patients atteints de diabète de type 2 incluant 3021 patients traités par la saxagliptine ont été randomisés dans six études cliniques d'efficacité et de sécurité d'emploi, contrôlées en double aveugle, visant à évaluer les effets de la saxagliptine sur le contrôle de la glycémie.

Dans une analyse poolée, l'incidence globale d'effets indésirables chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients recevant la saxagliptine 5 mg que chez les patients sous placebo (3,3 % comparé à 1,8 %).

*Liste tabulée des effets indésirables :*

Les effets indésirables, rapportés chez >= 5 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo ou qui ont été rapportés chez >= 2 % des patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez >= 1 % plus fréquemment comparés au placebo, sont présentés dans le tableau 1.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes  |
| *Classe de systèmes d'organes*Effet indésirable  | Fréquence des effets indésirables par traitementSaxagliptine avec metformine(1)  |
| *Infections et infestations*  |
| - Infections des voies respiratoires supérieures | Fréquent  |
| - Infections des voies urinaires | Fréquent  |
| - Gastroentérites | Fréquent  |
| - Sinusites | Fréquent  |
| - Rhinopharyngites | Fréquent(2)  |
| *Affections du système nerveux*  |
| - Céphalées | Fréquent  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| - Vomissements | Fréquent  |

(1)  Inclut la saxagliptine en ajout à la metformine et en association initiale à la metformine.

(2)  Uniquement en association initiale.

*Expérience postcommercialisation issue des essais cliniques et des cas spontanés :*

Le tableau 2 présente des effets indésirables additionnels qui ont été rapportés en postcommercialisation avec la saxagliptine. Les fréquences sont basées sur l'expérience issue des essais cliniques.

|  |
| --- |
| Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables additionnels par classe de système d'organes  |
| *Classe de systèmes d'organes*Effet indésirable  | Fréquence des effets indésirables(1)  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| - Nausée | Fréquent  |
| - Pancréatite | Peu fréquent  |
| *Troubles du système immunitaire*  |
| - Réactions d'hypersensibilité(2) (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi) | Peu fréquent  |
| - Réactions anaphylactiques incluant choc anaphylactique (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi) | Rare  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| - Angioedème (cf Contre-indications, Mises en garde et Précautions d'emploi) | Rare  |
| - Dermatite | Peu fréquent  |
| - Prurit | Peu fréquent  |
| - Rash(2) | Fréquent  |
| - Urticaire | Peu fréquent  |

(1)  Les fréquences estimées reposent sur les analyses poolées de saxagliptine en monothérapie, en ajout à la metformine et association initiale avec la metformine, en ajout à un sulfamide hypoglycémiant et en ajout aux thiazolidinediones dans les essais cliniques.

(2)  Ces réactions ont été également identifiées dans les essais cliniques avant autorisation mais ne correspondaient pas au critère du tableau 1.

*Description d'effets indésirables sélectionnés :*

Les effets indésirables, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés au médicament et rapportés chez au moins deux patients de plus traités avec la saxagliptine 5 mg par rapport au témoin, sont décrits ci-dessous.

* En monothérapie : sensation vertigineuse (fréquent) et fatigue (fréquent).
* En association à la metformine : dyspepsie (fréquent) et myalgie (fréquent).
* En association initiale à la metformine : gastrite (fréquent), arthralgie (peu fréquent), myalgie (peu fréquent) et dysfonction érectile (peu fréquent).
* En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant : sensation vertigineuse (fréquent), fatigue (fréquent) et flatulence (fréquent).

*Hypoglycémies :*

Tous les cas d'hypoglycémie rapportés ont été considérés comme des événements indésirables ; il n'a pas été nécessaire de réaliser un dosage de la glycémie. L'incidence des hypoglycémies rapportées avec la saxagliptine 5 mg versus placebo en ajout à la metformine a été de 5,8 % versus 5 %. L'incidence des hypoglycémies rapportées a été de 3,4 % chez les patients « naïfs de traitement » recevant la saxagliptine 5 mg plus metformine et de 4,0 % chez les patients recevant la metformine seule. Lorsqu'utilisés en association à l'insuline (avec ou sans metformine), l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 18,4 % pour la saxagliptine 5 mg et de 19,9 % pour le placebo.

Lorsqu'utilisé en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des cas d'hypoglycémie rapportés était de 10,2 % pour la saxagliptine 5 mg et de 6,3 % pour le placebo.

*Investigations :*

Dans l'ensemble des études cliniques, l'incidence des EI biologiques a été similaire chez les patients traités par la saxagliptine 5 mg et chez les patients traités par placebo. Une légère diminution du nombre absolu de lymphocytes a été observée. Pour un nombre absolu moyen de lymphocytes avant traitement d'environ 2200 cellules/µl, une diminution moyenne d'environ 100 cellules/µl a été observée comparativement au placebo dans une analyse poolée contrôlée versus placebo. Le nombre absolu moyen de lymphocytes est resté stable lors d'une administration quotidienne allant jusqu'à 102 semaines. Les diminutions du nombre de lymphocytes n'ont pas été associées à des effets indésirables cliniquement significatifs. La significativité clinique de cette diminution du nombre de lymphocytes comparativement au placebo n'est pas connue.

***Metformine :***

*Données des études cliniques et données de postcommercialisation :*

Le tableau 3 présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les catégories de fréquence sont basées sur les informations figurant dans le résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible dans l'Union européenne.

|  |
| --- |
| Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables de la metformine à partir des données des études cliniques et de postcommercialisation  |
| *Classe de systèmes d'organes*Effet indésirable  | Fréquence  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| - Acidose lactique | Très rare  |
| - Carence en vitamine B12(1) | Très rare  |
| *Affections du système nerveux*  |
| - Goût métallique | Fréquent  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| - Symptômes gastro-intestinaux(2) | Très fréquent  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| - Troubles de la fonction hépatique, hépatite | Très rare  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| - Urticaire, érythème, prurit | Très rare  |

(1)  Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12 qui peut, dans de très rares cas, entraîner un déficit en vitamine B12 cliniquement significatif (anémie mégaloblastique par exemple).

(2)  Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit apparaissent le plus souvent en début de traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas.