

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **JANUVIA**[®]

comprimés de sitagliptine
(sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)

100 mg

Antihyperglycémiant oral
Inhibiteur de la DPP-4
Amplificateur d'incrétines

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland QC H9H 4M7
Canada

<http://www.merck.ca>

Date de révision :
Le 2 décembre 2011

Numéro de la demande : 149885

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	26
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
ÉTUDES CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	34
BIBLIOGRAPHIE	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	37

JANUVIA®

comprimés de sitagliptine
(sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 100 mg	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Monothérapie

JANUVIA® (sitagliptine) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 chez qui la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance.

En association avec la metformine

JANUVIA® est indiqué en association avec la metformine chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés au traitement au moyen de la metformine ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

En association avec la metformine et une sulfonylurée

JANUVIA® est indiqué en association avec la metformine et une sulfonylurée chez les adultes atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique lorsque le régime alimentaire et l'exercice jumelés à un traitement au moyen de ces deux agents ne procurent pas une maîtrise glycémique adéquate.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JANUVIA® n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, on ne doit pas utiliser JANUVIA® dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit). Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

JANUVIA[®] ne devrait pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou dans le traitement de l'acidocétose diabétique.

L'utilisation de JANUVIA[®] en association avec l'insuline n'a pas été étudiée adéquatement. L'emploi de JANUVIA[®] en concomitance avec de l'insuline n'est pas indiqué.

Pancréatite

Des cas de pancréatite aiguë, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante fatale et non fatale, ont été rapportés chez des patients recevant JANUVIA[®]. Après l'instauration d'un traitement avec JANUVIA[®], on doit surveiller attentivement les patients à la recherche de signes ou de symptômes de pancréatite. En cas de pancréatite soupçonnée, le traitement au moyen de JANUVIA[®] doit être immédiatement interrompu et une prise en charge adéquate doit être instaurée. Parmi les facteurs de risque de pancréatite, on compte les antécédents de pancréatite, de lithiase biliaire, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie.

Hypoglycémie

Lorsque JANUVIA[®] a été administré en association avec la metformine et une sulfonylurée, la fréquence d'hypoglycémie a été plus élevée qu'avec le placebo associé à la metformine et une sulfonylurée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Pour diminuer le risque d'hypoglycémie associé à cette indication, il faut envisager de réduire la dose de sulfonylurée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités avec JANUVIA[®]. Ces réactions étaient, entre autres, l'anaphylaxie, l'œdème angioneurotique et des maladies cutanées exfoliatrices, notamment le syndrome de Stevens-Johnson. Ces réactions sont survenues dans les trois premiers mois après l'instauration du traitement avec JANUVIA[®], certains cas ayant été rapportés après la première dose. Si l'on soupçonne une réaction d'hypersensibilité, il faut cesser le traitement au moyen de JANUVIA[®], examiner d'autres causes potentielles de cette réaction et instaurer un autre traitement antidiabétique (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Système immunitaire

Patients immunodéprimés : Une diminution moyenne du nombre absolu de lymphocytes reliée à la dose administrée a été constatée avec d'autres agents de cette classe thérapeutique. Lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, p. ex. en présence d'une infection inhabituelle ou prolongée, une numération lymphocytaire s'impose. L'effet de la sitagliptine sur le nombre de lymphocytes chez les patients présentant des anomalies lymphocytaires (p. ex., virus de l'immunodéficience humaine) n'est pas connu. Les patients immunodéprimés, comme ceux ayant subi une greffe d'organe ou ayant reçu un diagnostic de syndrome d'immunodéficience humaine, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre du programme clinique pour la sitagliptine. Par conséquent, le profil d'efficacité et d'innocuité de la sitagliptine n'a pas été établi chez ces patients.

Peau

Des lésions cutanées ulcéreuses et nécrotiques associées à l'administration d'autres agents appartenant à cette classe thérapeutique ont été observées chez les singes lors d'études toxicologiques non cliniques. L'expérience relative aux complications cutanées que peuvent présenter les patients diabétiques est limitée. Dans le cadre des soins courants prodigués aux diabétiques, il est recommandé d'assurer une surveillance des troubles de la peau.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Par conséquent, l'innocuité de JANUVIA[®] chez la femme enceinte est inconnue. JANUVIA[®] n'est pas recommandé chez les femmes enceintes (voir aussi TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : La sitagliptine est excrétée dans le lait des rates qui allaitent. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Par conséquent, JANUVIA[®] ne devrait pas être utilisé par les femmes qui allaitent.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de JANUVIA[®] n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, on ne doit pas utiliser JANUVIA[®] dans cette population de patients.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, aucune différence quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée globalement entre les personnes de 65 ans et plus et les sujets plus jeunes. Bien que, selon ces études et d'autres données cliniques rapportées, aucune différence n'ait été décelée entre la réponse des personnes âgées et celle des sujets plus jeunes, on ne peut exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes âgées.

Il est connu que ce médicament est excrété en grande partie par les reins. La fonction rénale devrait être évaluée chez les personnes âgées avant de commencer le traitement et de façon périodique par la suite étant donné qu'elles sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Fonction cardiovasculaire – Patients présentant une insuffisance cardiaque : Un nombre limité de patients présentant une insuffisance cardiaque ont participé aux études cliniques avec la sitagliptine. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque (IC) nécessitant un traitement pharmacologique ou atteints d'IC de classe III ou IV de la NYHA ont été exclus des études portant sur la sitagliptine en association avec la metformine. Un petit nombre de patients atteints d'IC de classe I et II ont été inclus. Ce traitement n'est pas recommandé dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique : L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas d'expérience clinique relative à l'utilisation de JANUVIA[®] chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. JANUVIA[®] n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Insuffisance rénale : L'expérience relative à l'utilisation de JANUVIA[®] dans les études cliniques chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine située entre 30 et < 50 mL/min) ou grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), y compris les sujets présentant une insuffisance rénale au stade terminal, est limitée. L'utilisation de JANUVIA[®] n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et analyses de laboratoire et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Des effets indésirables rénaux, y compris une insuffisance rénale aiguë, ont été observés pendant la période qui a suivi la commercialisation de JANUVIA[®] chez des patients avec ou sans facteurs de risque connus (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Surveillance et analyses de laboratoire

La réponse à tout traitement antidiabétique doit faire l'objet d'évaluations périodiques de la glycémie et des taux d'HbA_{1c}, dans le but de les abaisser à des valeurs normales. Le taux d'HbA_{1c} est particulièrement utile pour évaluer le contrôle glycémique à long terme¹. Comme la sitagliptine est excrétée en grande partie par les reins, la fonction rénale devrait être évaluée avant de commencer le traitement et de façon périodique par la suite.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

JANUVIA[®], en monothérapie, en association avec la metformine, ou en association avec la metformine et une sulfonylurée, a été généralement bien toléré dans les études cliniques contrôlées.

Les taux d'effets indésirables graves et d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables cliniques étaient généralement similaires entre JANUVIA[®] et le placebo. L'effet indésirable le plus souvent rapporté dans les études avec JANUVIA[®] en monothérapie (contrôlées par placebo) ou en association avec la metformine comme traitement d'appoint (rapporté indépendamment du lien de causalité et plus fréquemment avec JANUVIA[®] qu'avec les autres traitements) était la rhinopharyngite. L'effet indésirable le plus souvent rapporté avec JANUVIA[®] comme traitement d'appoint à la metformine et à une sulfonylurée était l'hypoglycémie.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Monothérapie

Deux études contrôlées par placebo, l'une d'une durée de 18 semaines et l'autre, de 24 semaines, ont été menées auprès de patients ayant reçu JANUVIA[®] en monothérapie à raison de 100 mg par jour ou un placebo. Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans les deux études regroupées.

Tableau 1 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) recevant JANUVIA[®] à 100 mg une fois par jour en monothérapie ou un placebo dans des études cliniques regroupées d’une durée de 18 et de 24 semaines, menées à double insu et contrôlées par placebo

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 443	Placebo n = 363
Troubles oculaires		
Conjonctivite	3 (0,7)	4 (1,1)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	5 (1,1)	6 (1,7)
Constipation	13 (2,9)	5 (1,4)
Diarrhée	19 (4,3)	10 (2,8)
Gastrite	2 (0,5)	4 (1,1)
Nausées	7 (1,6)	3 (0,8)
Vomissements	3 (0,7)	4 (1,1)
Troubles généraux et au site d’administration		
Fatigue	5 (1,1)	9 (2,5)
Œdème périphérique	7 (1,6)	4 (1,1)
Douleur	0 (0,0)	4 (1,1)
Infections et infestations		
Bronchite	5 (1,1)	6 (1,7)
Gastro-entérite	6 (1,4)	4 (1,1)
Grippe	19 (4,3)	16 (4,4)
Rhinopharyngite	23 (5,2)	12 (3,3)
Pharyngite	5 (1,1)	1 (0,3)
Sinusite	6 (1,4)	9 (2,5)
Infection des voies respiratoires supérieures	29 (6,5)	24 (6,6)
Infection urinaire	8 (1,8)	9 (2,5)
Infection virale	2 (0,5)	4 (1,1)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	5 (1,1)	1 (0,3)
Lésions, empoisonnement et complications d’une intervention		
Lésion d’un membre	3 (0,7)	4 (1,1)
Investigations		
Augmentation de la glycémie	7 (1,6)	13 (3,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	5 (1,1)	7 (1,9)
Hypoglycémie	5 (1,1)	2 (0,6)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	4 (0,9)	9 (2,5)
Dorsalgie	14 (3,2)	12 (3,3)
Spasmes musculaires	6 (1,4)	4 (1,1)
Myalgie	6 (1,4)	4 (1,1)
Douleur au cou	1 (0,2)	4 (1,1)
Arthrose	5 (1,1)	1 (0,3)
Douleur aux extrémités	7 (1,6)	6 (1,7)

Tableau 1 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) recevant JANUVIA® à 100 mg une fois par jour en monothérapie ou un placebo dans des études cliniques regroupées d’une durée de 18 et de 24 semaines, menées à double insu et contrôlées par placebo

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 443	Placebo n = 363
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,6)	8 (2,2)
Céphalées	18 (4,1)	14 (3,9)
Paresthésie	4 (0,9)	4 (1,1)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	3 (0,7)	4 (1,1)
Insomnie	4 (0,9)	6 (1,7)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	8 (1,8)	10 (2,8)
Troubles vasculaires		
Hypertension	8 (1,8)	7 (1,9)

Le tableau 2 présente les effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude de 24 semaines comparant la sitagliptine et la metformine.

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par comparateur actif menée avec JANUVIA® en monothérapie

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg n = 528	Metformine n = 522
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	4 (0,8)	6 (1,1)
Douleur dans le haut de l’abdomen	5 (0,9)	12 (2,3)
Constipation	9 (1,7)	5 (1,0)
Diarrhée	19 (3,6)	57 (10,9)
Dyspepsie	1 (0,2)	7 (1,3)
Gastrite	6 (1,1)	11 (2,1)
Nausées	6 (1,1)	16 (3,1)
Vomissements	2 (0,4)	7 (1,3)
Troubles généraux et au site d’administration		
Fatigue	6 (1,1)	6 (1,1)
Infections et infestations		
Bronchite	4 (0,8)	7 (1,3)
Grippe	12 (2,3)	11 (2,1)
Rhinopharyngite	10 (1,9)	17 (3,3)
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (0,9)	11 (2,1)
Infection urinaire	3 (0,6)	13 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	9 (1,7)	18 (3,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	9 (1,7)	9 (1,7)
Douleur aux extrémités	7 (1,3)	2 (0,4)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	9 (1,7)	5 (1,0)
Céphalées	17 (3,2)	17 (3,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	1 (0,2)	8 (1,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension	12 (2,3)	4 (0,8)

Traitement d'association – Sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine

Le tableau 3 présente les taux d'effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude clinique de 24 semaines, contrôlée par placebo, menée auprès de patients recevant de la sitagliptine (100 mg par jour) en association avec la metformine comme traitement d'appoint

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d'au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec JANUVIA® en association avec la metformine comme traitement d'appoint

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Troubles auditifs et labyrinthiques		
Vertiges	5 (1,1)	4 (1,7)
Troubles oculaires		
Vision brouillée	1 (0,2)	3 (1,3)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	2 (0,4)	6 (2,5)
Douleur dans le haut de l'abdomen	6 (1,3)	2 (0,8)
Constipation	5 (1,1)	1 (0,4)
Diarrhée	11 (2,4)	6 (2,5)
Nausées	6 (1,3)	2 (0,8)
Vomissements	5 (1,1)	2 (0,8)
Troubles généraux et au site d'administration		
Fatigue	2 (0,4)	4 (1,7)
Œdème périphérique	4 (0,9)	3 (1,3)
Infections et infestations		
Bronchite	12 (2,6)	6 (2,5)
Bronchite aiguë	2 (0,4)	3 (1,3)
Gastro-entérite	4 (0,9)	5 (2,1)
Grippe	19 (4,1)	12 (5,1)
Rhinopharyngite	19 (4,1)	7 (3,0)
Pharyngite	6 (1,3)	1 (0,4)
Pneumonie	5 (1,1)	0 (0,0)
Sinusite	7 (1,5)	2 (0,8)
Infection dentaire	5 (1,1)	2 (0,8)
Infection des voies respiratoires supérieures	34 (7,3)	22 (9,3)
Infection urinaire	9 (1,9)	2 (0,8)
Lésions, empoisonnement et complications d'une intervention		
Contusion	5 (1,1)	1 (0,4)
Investigations		
Augmentation de la glycémie	3 (0,6)	6 (2,5)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	2 (0,4)	7 (3,0)

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec JANUVIA® en association avec la metformine comme traitement d’appoint

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 464	Placebo + metformine n = 237
Hypoglycémie	6 (1,3)	5 (2,1)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	14 (3,0)	1 (0,4)
Dorsalgie	15 (3,2)	6 (2,5)
Spasmes musculaires	1 (0,2)	3 (1,3)
Myalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Douleur aux extrémités	5 (1,1)	4 (1,7)
Douleur à l’épaule	3 (0,6)	3 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	7 (1,5)	2 (0,8)
Céphalées	12 (2,6)	7 (3,0)
Sciatalgie	1 (0,2)	3 (1,3)
Céphalées causées par une sinusite	0 (0,0)	3 (1,3)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	5 (1,1)	3 (1,3)
Troubles rénaux et urinaires		
Lithiase rénale	3 (0,6)	3 (1,3)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	14 (3,0)	4 (1,7)
Troubles vasculaires		
Hypertension	7 (1,5)	6 (2,5)

Les effets indésirables, indépendamment du lien de causalité, rapportés chez ≥ 1 % des patients dans des études regroupées d’une durée pouvant atteindre un an et visant à comparer l’association de la sitagliptine et de la metformine à celle d’une sulfonyleurée (glipizide) et de la metformine sont présentés au tableau 4.

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans des études cliniques pouvant atteindre un an menées à double insu avec JANUVIA® en association avec la metformine comme traitement d’appoint, comparativement à une sulfonylurée (glipizide) et la metformine

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	10 (1,0)	6 (0,8)
Douleur dans le haut de l’abdomen	13 (1,3)	7 (0,9)
Constipation	17 (1,7)	13 (1,7)
Diarrhée	42 (4,3)	36 (4,8)
Dyspepsie	14 (1,4)	12 (1,6)
Nausées	19 (1,9)	16 (2,1)
Douleur dentaire	2 (0,2)	13 (1,7)
Vomissements	11 (1,1)	9 (1,2)
Troubles généraux et au site d’administration		
Fatigue	20 (2,0)	8 (1,1)
Douleur thoracique d’origine non cardiaque	10 (1,0)	6 (0,8)
Œdème périphérique	16 (1,6)	14 (1,9)
Infections et infestations		
Bronchite	27 (2,8)	22 (2,9)
Cellulite	7 (0,7)	10 (1,3)
Gastro-entérite	19 (1,9)	13 (1,7)
Gastro-entérite virale	8 (0,8)	9 (1,2)
Zona (<i>Herpes zoster</i>)	4 (0,4)	8 (1,1)
Grippe	35 (3,6)	32 (4,3)
Rhinopharyngite	75 (7,7)	49 (6,6)
Sinusite	20 (2,0)	12 (1,6)
Infection des voies respiratoires supérieures	78 (8,0)	70 (9,4)
Infection urinaire	41 (4,2)	21 (2,8)
Investigations		
Diminution de la glycémie	5 (0,5)	16 (2,1)
Augmentation de la glycémie	13 (1,3)	5 (0,7)
Gain de poids	1 (0,1)	8 (1,1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	10 (1,0)	6 (0,8)
Hypoglycémie	32 (3,3)	217 (29,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	34 (3,5)	29 (3,9)
Dorsalgie	39 (4,0)	32 (4,3)
Spasmes musculaires	9 (0,9)	8 (1,1)
Douleur au cou	4 (0,4)	8 (1,1)
Arthrose	18 (1,8)	5 (0,7)
Douleur aux extrémités	23 (2,3)	9 (1,2)

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans des études cliniques pouvant atteindre un an menées à double insu avec JANUVIA® en association avec la metformine comme traitement d’appoint, comparativement à une sulfonylurée (glipizide) et la metformine

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine n = 979	Glipizide + metformine n = 748
Douleur à l’épaule	7 (0,7)	14 (1,9)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	26 (2,7)	14 (1,9)
Céphalées	34 (3,5)	31 (4,1)
Hypoesthésie	3 (0,3)	11 (1,5)
Troubles psychiatriques		
Anxiété	13 (1,3)	7 (0,9)
Dépression	10 (1,0)	7 (0,9)
Insomnie	12 (1,2)	11 (1,5)
Troubles de l’appareil reproducteur et des seins		
Dysfonction érectile	6 (0,6)	8 (1,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	19 (1,9)	23 (3,1)
Douleur pharyngolaryngée	10 (1,0)	9 (1,2)
Congestion des sinus	5 (0,5)	8 (1,1)
Eczéma	4 (0,4)	12 (1,6)
Troubles vasculaires		
Hypertension	33 (3,4)	29 (3,9)

Traitement d’association – Sitagliptine comme traitement d’appoint à la metformine et à une sulfonylurée

Les taux des effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients, indépendamment du lien de causalité, dans une étude contrôlée par placebo de 24 semaines menée auprès de patients recevant JANUVIA® à 100 mg en association avec la metformine et le glimépiride (JANUVIA®, n = 116; placebo, n = 113) sont présentés au tableau 5. La fréquence globale des effets indésirables observée avec JANUVIA® était supérieure à celle observée avec le placebo, ce qui est en partie attribuable au taux élevé d’hypoglycémie (voir le tableau 5).

Tableau 5 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec JANUVIA® comme traitement d’appoint à la metformine et à une sulfonylurée (glimépiride)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
Troubles auditifs et labyrinthiques		
Vertiges	2 (1,7)	0 (0,0)
Troubles oculaires		
Rétinopathie diabétique	0 (0,0)	2 (1,8)
Vision brouillée	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur dans le haut de l’abdomen	2 (1,7)	2 (1,8)
Constipation	4 (3,4)	0 (0,0)
Diarrhée	1 (0,9)	4 (3,5)
Dyspepsie	3 (2,6)	2 (1,8)
Gastrite	0 (0,0)	4 (3,5)
Douleur dentaire	2 (1,7)	2 (1,8)
Vomissements	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles généraux et au site d’administration		
Fatigue	0 (0,0)	3 (2,7)
Douleur thoracique d’origine non cardiaque	2 (1,7)	1 (0,9)
Pyrexie	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles hépatobiliaires		
Cholélithiase	0 (0,0)	2 (1,8)
Infections et infestations		
Bronchite	2 (1,7)	2 (1,8)
Gastro-entérite	3 (2,6)	0 (0,0)
Gastro-entérite virale	2 (1,7)	2 (1,8)
Grippe	3 (2,6)	2 (1,8)
Rhinopharyngite	7 (6,0)	9 (8,0)
Pharyngite	1 (0,9)	3 (2,7)
Pneumonie	3 (2,6)	0 (0,0)
Rhinite	2 (1,7)	0 (0,0)
Sinusite	1 (0,9)	2 (1,8)
Abcès dentaire	2 (1,7)	1 (0,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	8 (6,9)	9 (8,0)
Infection urinaire	2 (1,7)	1 (0,9)
Lésions, empoisonnement et complications d’une intervention		
Chute	0 (0,0)	3 (2,7)
Polytraumatisme	1 (0,9)	2 (1,8)
Investigations		
Diminution de la glycémie	0 (0,0)	2 (1,8)

Tableau 5 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des sujets d’au moins un des groupes (indépendamment du lien de causalité) dans une étude clinique de 24 semaines, à double insu et contrôlée par placebo menée avec JANUVIA® comme traitement d’appoint à la metformine et à une sulfonylurée (glimépiride)

Organisme entier/système organique Effet indésirable	Nombre de patients (%)	
	Sitagliptine 100 mg + metformine + glimépiride n = 116	Placebo + metformine + glimépiride n = 113
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypoglycémie	19 (16,4)	1 (0,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	5 (4,3)	1 (0,9)
Dorsalgie	1 (0,9)	2 (1,8)
Spasmes musculaires	2 (1,7)	1 (0,9)
Arthrose	2 (1,7)	0 (0,0)
Douleur aux extrémités	4 (3,4)	1 (0,9)
Douleur à l’épaule	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 (2,6)	1 (0,9)
Céphalées	8 (6,9)	3 (2,7)
Hypoesthésie	2 (1,7)	0 (0,0)
Somnolence	0 (0,0)	2 (1,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Asthme	2 (1,7)	1 (0,9)
Réactions de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	2 (1,7)	1 (0,9)
Éruptions cutanées	2 (1,7)	1 (0,9)
Troubles vasculaires		
Hypertension	2 (1,7)	0 (0,0)

Fibrillation auriculaire/flutter auriculaire : Dans une analyse groupée d’études cliniques avec répartition au hasard, des cas de fibrillation auriculaire/flutter auriculaire (termes regroupés) ont été observés à une fréquence de 0,45 événement par 100 patients-années dans le groupe exposé à la sitagliptine, comparativement à 0,28 événement par 100 patients-années dans le groupe non exposé au médicament.

Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques ($\geq 0,1$ % et < 1 %) (reliés au médicament et à une fréquence supérieure à celle du placebo dans les études regroupées sur la monothérapie et dans des études individuelles contrôlées par placebo)

Troubles du système sanguin et lymphatique : Anémie

Troubles cardiaques : Bloc de branche, palpitations

Troubles gastro-intestinaux : Malaise abdominal, douleur dans le haut de l’abdomen, sensibilité abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulence, œsophagite par reflux, défécation fréquente, reflux gastro-œsophagien, haut-le-cœur, hypersécrétion salivaire

Troubles généraux et au site d'administration : Asthénie, œdème du visage, faim, irritabilité, malaise, œdème périphérique, douleur, pyrexie, xérosis

Troubles hépatobiliaires : Stéatose hépatique

Infections et infestations : Ulcère gastrique à *Helicobacter*, gastrite à *Helicobacter*, candidose oropharyngée, infections des voies respiratoires supérieures, infections urinaires

Investigations : Diminution de la glycémie, augmentation de la glycémie, diminution de la tension artérielle, augmentation de la tension artérielle, augmentation des enzymes hépatiques

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit, hypoglycémie

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Raideur musculaire

Troubles du système nerveux : Troubles de la coordination, étourdissements, céphalées, migraine, neuropathie périphérique, parosmie, somnolence

Troubles psychiatriques : Anxiété, dépression

Troubles rénaux et urinaires : Troubles rénaux

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Dysménorrhée, dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Sécheresse de la peau, érythème, exanthème, hyperhidrose, prurigo, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption maculaire, rosacée, urticaire

Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique

Dans deux études portant sur la monothérapie, la diarrhée constituait le seul effet indésirable relié au médicament rapporté par l'investigateur qui est survenu à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités avec JANUVIA[®] à 100 mg (1,1 %) et supérieure à celle observée chez les sujets du groupe placebo (0,3 %).

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine, les nausées constituaient le seul effet indésirable relié au médicament rapporté par l'investigateur qui est survenu à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités avec JANUVIA[®] (1,1 %) et supérieure à celle observée chez les sujets du groupe placebo (0,4 %).

Dans une étude portant sur le traitement d'association avec la metformine et une sulfonylurée, l'hypoglycémie (JANUVIA[®] : 13,8 %; placebo : 0,9 %) et la constipation (JANUVIA[®] : 1,7 %; placebo : 0,0 %) constituaient les seuls effets indésirables reliés au médicament rapportés par l'investigateur qui sont survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patients traités avec JANUVIA[®] et supérieure à celle observée chez les sujets recevant le placebo en association avec la metformine et une sulfonylurée.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les taux d'anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire ont été similaires chez les patients traités avec JANUVIA[®] à 100 mg et les sujets recevant un placebo. Dans la plupart des études cliniques, on a observé une légère diminution du taux de phosphatase alcaline et de faibles augmentations du taux d'acide urique et du nombre des leucocytes (en raison de l'augmentation du nombre de neutrophiles). Dans les études avec un comparateur actif, soit la metformine, soit une sulfonylurée (glipizide), des variations similaires ont été observées quant aux taux de phosphatase alcaline et d'acide urique.

Variation moyenne par rapport à la valeur initiale (erreur type)				
Étude	Groupe	Phosphatase alcaline (UI/L)	Acide urique (mg/dL)	Leucocytes (cellules/ μ L)
Contrôlée par placebo (monothérapie)	Sitagliptine	-5,3 (0,5)	0,26 (0,04)	320,2 (71,7)
	Placebo	-0,8 (0,5)	-0,05 (0,05)	58,6 (80,0)
Contrôlée par un comparateur actif (monothérapie)	Sitagliptine	-3,9 (0,5)	0,0 (0,0)	220,4 (77,7)
	Metformine	-4,7 (0,5)	0,1 (0,0)	184,7 (66,6)
Contrôlée par placebo (en association avec la metformine)	Sitagliptine	-3,1 (0,4)	0,17 (0,04)	346,0 (64,3)
	Placebo	-1,3 (0,7)	0,05 (0,06)	142,4 (98,8)
Contrôlée par un comparateur actif (en association avec la metformine)	Sitagliptine	-5,7 (0,5)	0,21 (0,05)	207,8 (67,4)
	Glipizide	-3,4 (0,5)	0,20 (0,05)	86,0 (62,5)

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

D'autres effets indésirables ont été observés pendant la période d'utilisation de JANUVIA[®], administré seul ou en association avec d'autres antihyperglycémiques, après la commercialisation du produit; comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Réactions d'hypersensibilité, notamment anaphylaxie, œdème angioneurotique, éruption cutanée, urticaire, vascularite cutanée et maladies cutanées exfoliatrices, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité); pancréatite aiguë, y compris pancréatite hémorragique et nécrosante fatale et non fatale, détérioration de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois une dialyse) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), et vomissements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6 et n'exerce aucun effet inducteur sur l'isoenzyme CYP3A4. La sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P, mais elle n'inhibe pas le transport de la digoxine régi par la glycoprotéine P. Compte tenu de ces résultats, la sitagliptine est considérée comme étant peu susceptible d'interagir avec les autres médicaments qui empruntent ces voies métaboliques.

La sitagliptine n'est pas fortement liée aux protéines plasmatiques. Par conséquent, la sitagliptine est très peu susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à un déplacement des liaisons aux protéines plasmatiques.

Interactions médicament-médicament

Dans les études cliniques décrites ci-dessous, la sitagliptine n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, de la simvastatine, de la rosiglitazone, de la warfarine et des contraceptifs oraux, ces données démontrant la faible tendance de la sitagliptine à interagir *in vivo* avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8 et du CYP2C9, et avec les transporteurs de cations organiques.

Metformine : L'administration concomitante de plusieurs doses de sitagliptine à raison de deux fois par jour avec la metformine, un substrat du transporteur de cations organiques, n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique de la metformine ou de JANUVIA[®] chez les patients atteints de diabète de type 2. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur du système de transport de cations organiques.

Sulfonylurées : La pharmacocinétique du glyburide, un substrat du CYP2C9, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses de sitagliptine. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives ne sont pas attendues avec les autres sulfonylurées (p. ex., le glipizide, le tolbutamide et le glimépiride) qui, à l'instar du glyburide, sont principalement métabolisées par le CYP2C9. L'effet des sulfonylurées sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'a pas été évalué.

Simvastatine : La pharmacocinétique de la simvastatine, un substrat du CYP3A4, établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par le CYP3A4.

Thiazolidinédiones : La pharmacocinétique de la rosiglitazone établie après l'administration d'une dose unique de ce médicament, ne s'est pas trouvée modifiée d'une manière significative chez les sujets ayant reçu plusieurs doses quotidiennes de sitagliptine. La sitagliptine n'est donc pas un inhibiteur de la voie métabolique régie par le CYP2C8. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec la pioglitazone puisque la voie métabolique de cette dernière est principalement régie par le CYP2C8 et le CYP3A4. L'effet des thiazolidinédiones sur la pharmacocinétique de la sitagliptine n'a pas été évalué.

Warfarine : L'administration quotidienne de doses multiples de sitagliptine n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique d'une seule dose de warfarine, évaluée par la mesure des isomères optiques S(-) ou R(+) de la warfarine, ni la pharmacodynamie, évaluée par la mesure du temps de prothrombine exprimé sous la forme de rapport international normalisé (RIN). Étant donné que l'isomère S(-) de la warfarine est principalement métabolisé par le CYP2C9, ces données appuient également la conclusion selon laquelle la sitagliptine n'est pas un inhibiteur du CYP2C9.

Contraceptifs oraux : L'administration concomitante de sitagliptine et de contraceptifs oraux n'a pas modifié significativement la pharmacocinétique du noréthindrone ou de l'éthinylœstradiol à l'état d'équilibre.

Digoxine : La sitagliptine a exercé un effet minimal sur la pharmacocinétique de la digoxine. Après l'administration de digoxine (0,25 mg) et de JANUVIA[®] (100 mg) quotidiennement pendant 10 jours, on a observé une augmentation de 11 % de l'ASC plasmatique de la digoxine et de 18 % de la C_{max} plasmatique. Ces augmentations ne sont pas considérées comme susceptibles d'être significatives sur le plan clinique. Aucun réglage de la posologie de la digoxine ou de JANUVIA[®] n'est recommandé.

Cyclosporine : Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la cyclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. L'administration concomitante d'une seule dose orale de JANUVIA[®] à 100 mg et d'une seule dose orale de cyclosporine à 600 mg a augmenté l'ASC et la C_{max} de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces variations modestes de la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérées comme significatives sur le plan clinique. La clairance rénale de la sitagliptine ne s'est pas non plus trouvée modifiée de manière significative. Par conséquent, on ne devrait pas s'attendre à observer des interactions significatives avec d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P. Aucun réglage de la posologie de JANUVIA[®] n'est recommandé lorsqu'il est administré conjointement avec la cyclosporine ou d'autres inhibiteurs de la glycoprotéine P (p. ex., le kétoconazole).

Interactions médicament-aliment

JANUVIA[®] n'a pas d'interactions connues avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions du médicament sur les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

Effets du médicament sur le style de vie

Les effets de JANUVIA[®] sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine n'ont fait l'objet d'aucune étude. JANUVIA[®] ne devrait toutefois pas nuire à la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. On doit aviser les patients recevant JANUVIA[®] en association avec la metformine et une sulfonilurée de prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant qu'ils conduisent un véhicule ou font fonctionner une machine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

JANUVIA[®] peut être pris avec ou sans aliments.

Dose recommandée et réglage de la posologie

La dose recommandée de JANUVIA[®] est de 100 mg une fois par jour.

Lorsque JANUVIA[®] est administré en association avec la metformine et une sulfonylurée, il faut envisager de diminuer la dose de sulfonylurée afin de réduire le risque d'hypoglycémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie).

Patients présentant une insuffisance rénale : L'utilisation de la sitagliptine chez des patients présentant une insuffisance rénale modérée ou grave, y compris les sujets présentant une maladie rénale au stade terminal, n'est pas recommandée.

Patients présentant une insuffisance hépatique : L'utilisation de la sitagliptine chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave n'est pas recommandée.

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les personnes âgées.

Enfants : On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de JANUVIA[®] chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de JANUVIA[®] n'est pas recommandée chez les enfants.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de JANUVIA[®], il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne faut pas prendre deux doses de JANUVIA[®] le même jour.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dans le cadre d'études cliniques contrôlées chez des sujets en bonne santé, des doses uniques de JANUVIA[®] allant jusqu'à 800 mg ont été généralement bien tolérées. Des allongements minimes de l'intervalle QTc, qui n'ont pas été considérés comme significatifs sur le plan clinique, ont été observés dans une étude après l'administration d'une dose de 800 mg de JANUVIA[®] (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Aucune étude clinique n'a été réalisée avec des doses supérieures à 800 mg.

En cas de surdosage, il convient de prendre les mesures de soutien habituelles, par exemple l'élimination du produit non encore absorbé du tractus gastro-intestinal, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et d'un traitement symptomatique, s'il y a lieu.

La sitagliptine est peu dialysable. Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose administrée a été éliminée lors d'une séance d'hémodialyse de trois à quatre heures. Une séance d'hémodialyse prolongée peut être considérée si elle est cliniquement justifiée. On ignore si la sitagliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

JANUVIA[®] est un inhibiteur de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) actif par voie orale, puissant et hautement sélectif pour le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une nouvelle classe de médicaments qui amplifient les hormones incrétines.

Les hormones incrétines, comme le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), sont libérées par l'intestin tout au long de la journée et leurs taux augmentent en réponse à l'ingestion d'aliments. Les incrétines font partie d'un système endogène qui participe à la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque la glycémie est normale ou élevée, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas, par l'intermédiaire de voies de signalisation intracellulaire, utilisant l'AMP cyclique. La défaillance progressive des cellules bêta est une caractéristique de la pathogenèse du diabète de type 2. Dans des modèles animaux de diabète de type 2, il a été démontré que l'administration de GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPP-4 améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose et stimule la biosynthèse et la libération d'insuline. Lorsque le taux d'insuline est plus élevé, la captation tissulaire du glucose se trouve accentuée.

Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas. Une baisse de la concentration de glucagon, associée à un taux d'insuline plus élevé, entraîne une diminution de la production hépatique de glucose et donc, une baisse de la glycémie. Lorsque la glycémie est basse, la stimulation de la libération d'insuline et la suppression de la sécrétion de glucagon par le GLP-1 ne sont pas observées. Le GLP-1 ne modifie pas la réponse normale du glucagon à une hypoglycémie.

L'activité du GLP-1 et du GIP est limitée par l'enzyme DPP-4, qui hydrolyse rapidement les hormones incrétines et les transforme en produits inactifs. La sitagliptine prévient l'hydrolyse des hormones incrétines par la DPP-4, augmentant ainsi la concentration plasmatique des formes actives du GLP-1 et du GIP. En augmentant les taux d'incrétines actives, la sitagliptine stimule la libération d'insuline et abaisse le taux de glucagon de façon gluco-dépendante.

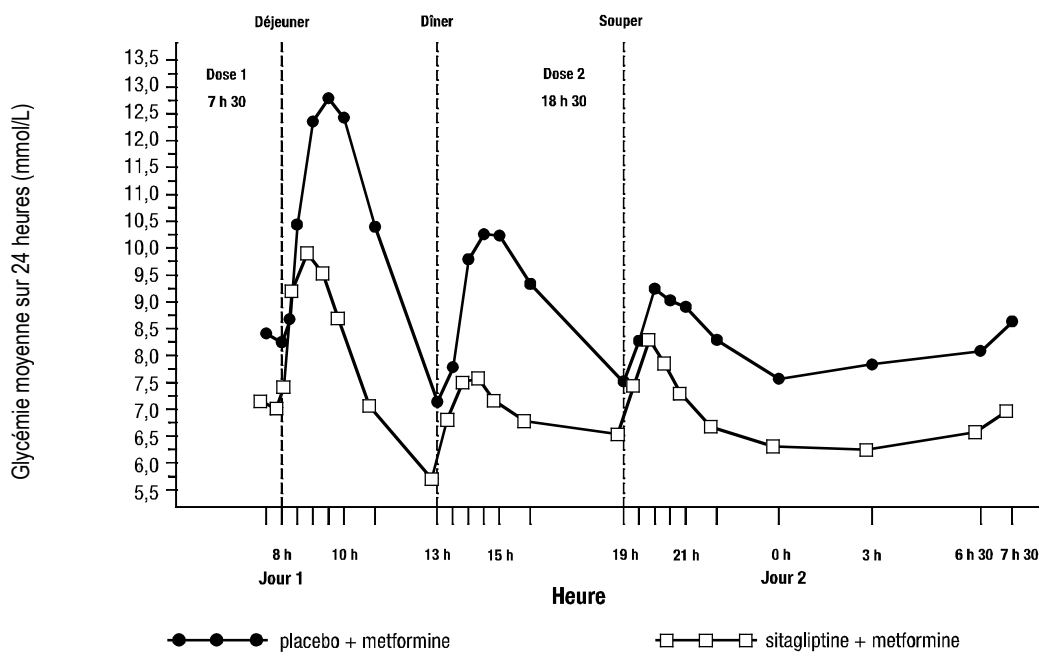
Chez les patients atteints de diabète de type 2 en état d'hyperglycémie, ces variations des taux d'insuline et de glucagon entraînent une diminution du taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) ainsi qu'une baisse de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale. La sitagliptine présente une sélectivité pour l'enzyme DPP-4, mais à des concentrations s'approchant des doses thérapeutiques, elle n'inhibe pas l'activité *in vitro* des enzymes DPP-8 et DPP-9. L'inhibition de la DPP-8 et de la DPP-9, mais non celle de la DPP-4, a été associée à une toxicité dans des modèles animaux précliniques, ainsi qu'à une altération de la fonction immunitaire *in vitro*.

Pharmacodynamie

Chez des patients atteints de diabète de type 2, l'administration d'une dose orale unique de JANUVIA[®] a inhibé l'activité de la DPP-4 sur une période de 24 heures, entraînant une augmentation de deux à trois fois des concentrations sériques des formes actives de GLP-1 et de GIP. Ceci a entraîné une hausse des taux plasmatiques d'insuline et du peptide C, une diminution de la concentration du glucagon et de la glycémie à jeun et une réduction des variations de la glycémie après une charge de glucose par voie orale ou un repas.

Dans une étude portant sur des patients atteints de diabète de type 2 non maîtrisé de façon adéquate avec la metformine en monothérapie (n = 26), la surveillance de la glycémie au cours d'une journée a mis en évidence un taux de glucose significativement plus bas (p < 0,001) chez des sujets ayant reçu la sitagliptine à raison de 100 mg par jour (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine, comparativement aux patients ayant reçu un placebo et la metformine (voir la figure 1).

Figure 1 – Profil glycémique sur 24 heures après un traitement de 4 semaines avec la sitagliptine à raison de 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine ou un placebo en association avec la metformine



Dans des études portant sur des sujets en bonne santé, JANUVIA[®] n'a pas réduit la glycémie ou provoqué d'hypoglycémie, ce qui donne à penser que son effet insulinotrope et son effet inhibiteur sur le glucagon sont gluco-dépendants.

Électrophysiologie cardiaque : Dans une étude croisée avec répartition au hasard et contrôlée par placebo, 79 sujets en bonne santé ont reçu une dose unique par voie orale de JANUVIA[®] à 100 mg ou à 800 mg (8 fois la dose recommandée) ou du placebo. À la dose recommandée de 100 mg, le médicament n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QTc lors de l'atteinte de la concentration

plasmatique maximale ou à n'importe quel autre moment pendant l'étude. Trois heures après l'administration de la dose de 800 mg, l'allongement maximal moyen des valeurs initiales de l'intervalle QTc corrigé par rapport au placebo était de 8,0 msec. Ce petit allongement n'a pas été considéré comme étant cliniquement significatif. La concentration plasmatique maximale (C_{\max}) de la sitagliptine à la dose de 800 mg était environ 11 fois plus élevée que celle de la dose de 100 mg.

Les données électrocardiographiques recueillies au moment présumé de la concentration plasmatique maximale chez des patients atteints de diabète de type 2 ayant reçu JANUVIA® à raison de 100 mg (n = 81) ou de 200 mg (n = 63) par jour n'ont révélé aucune variation significative de l'intervalle QTc.

Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine chez des volontaires en bonne santé

	C_{\max} (nM)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Clairance rénale (mL/min)	Volume de distribution (L)*
Dose unique par voie orale (100 mg) moyenne	950	12,4	8,52	350	198

* Volume de distribution à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose par voie IV.

La pharmacocinétique de la sitagliptine a fait l'objet de nombreuses études chez des sujets en bonne santé et des patients atteints de diabète de type 2. Après l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg à des sujets en bonne santé, la sitagliptine a été rapidement absorbée, atteignant sa concentration plasmatique maximale en 1 à 4 heures (T_{\max} médian). L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté proportionnellement à la dose administrée. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg à des volontaires en bonne santé, l'ASC plasmatique moyenne de la sitagliptine s'établissait à 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, la C_{\max} à 950 nM et la demi-vie terminale apparente ($t_{1/2}$) à 12,4 heures. L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté d'environ 14 % après l'administration de doses de 100 mg à l'état d'équilibre, comparativement à celle correspondant à la première dose. Les coefficients de variation intra- et intersujets pour l'ASC de la sitagliptine étaient faibles (5,8 % et 15,1 %). Les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine étaient généralement similaires chez les sujets en bonne santé et les patients atteints de diabète de type 2.

Absorption : La biodisponibilité absolue de la sitagliptine est d'environ 87 %. Puisque la coadministration de JANUVIA® et d'un repas riche en matières grasses n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de JANUVIA®, ce dernier peut être pris avec ou sans aliments.

Distribution : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre après l'administration d'une dose unique de 100 mg de sitagliptine par voie intraveineuse à des sujets en bonne santé est d'environ 198 litres. La fraction de la sitagliptine liée de façon réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Métabolisme : La sitagliptine est principalement excrétée dans l'urine sous une forme inchangée et la transformation métabolique est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée dans l'urine sous une forme inchangée.

Après l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au ^{14}C , environ 16 % de la radioactivité a été excrétée sous la forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été décelés à l'état de traces et on ne s'attend pas à ce qu'ils contribuent à l'activité inhibitrice de la sitagliptine sur la DPP-4 dans le plasma. Des études *in vitro* ont montré que la principale enzyme responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec une contribution du CYP2C8.

Excrétion : À la suite de l'administration orale d'une dose de sitagliptine marquée au ^{14}C à des sujets en bonne santé, environ 100 % de la radioactivité a été retrouvée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) au cours de la semaine suivant l'administration. La $t_{1/2}$ terminale apparente après l'administration d'une dose de 100 mg de sitagliptine par voie orale était d'environ 12,4 heures; la clairance rénale, d'environ 350 mL/min.

La sitagliptine est principalement éliminée par les reins et implique un processus de sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat du transporteur d'anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui pourrait jouer un rôle dans l'excrétion rénale de la sitagliptine. La pertinence clinique du hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est aussi un substrat de la glycoprotéine P, qui pourrait également jouer un rôle dans l'excrétion rénale de la sitagliptine. Toutefois, la cyclosporine, un inhibiteur de la glycoprotéine P, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine.

Populations et situations particulières

Enfants : Aucune étude n'a été réalisée avec JANUVIA[®] chez les enfants.

Personnes âgées : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II. Les concentrations plasmatiques de sitagliptine étaient environ 19 % plus élevées chez les sujets âgés (65 à 80 ans) que les sujets plus jeunes.

Sexe : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe. Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après une analyse des données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II.

Race : Aucun réglage de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race. La race n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la sitagliptine d'après l'analyse de données pharmacocinétiques regroupées provenant d'études de phase I et d'après une analyse pharmacocinétique de population portant sur des données de phases I et II auxquelles ont pris part des sujets de race blanche, hispaniques, de race noire et asiatiques.

Insuffisance hépatique : Chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade de Child-Pugh compris entre 7 et 9), l'ASC et la C_{max} moyennes de la sitagliptine ont augmenté

d'environ 21 % (IC à 90 % : 1 %, 46 %) et 13 % (IC à 90 % : -9 %, 42 %), respectivement, comparativement à des témoins appariés en bonne santé, après l'administration d'une dose unique de 100 mg de JANUVIA®.

Insuffisance rénale : L'ASC plasmatique de la sitagliptine était environ deux fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, établie d'après la clairance de la créatinine (entre 30 et < 50 mL/min), et environ quatre fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (< 30 mL/min) et chez ceux présentant une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse, que celle des témoins normaux en bonne santé.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le comprimé JANUVIA® à 100 mg est beige, rond, enrobé par film et porte l'inscription 277 d'un côté. Les comprimés sont offerts en flacons de 30 et de 100.

Chaque comprimé JANUVIA® enrobé par film renferme 128,5 mg de phosphate de sitagliptine monohydraté, soit 100 mg de la base libre.

Chaque comprimé JANUVIA® enrobé par film renferme les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre (hydrogénophosphate de calcium anhydre), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium. L'enrobage par film contient les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol (macrogol), talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

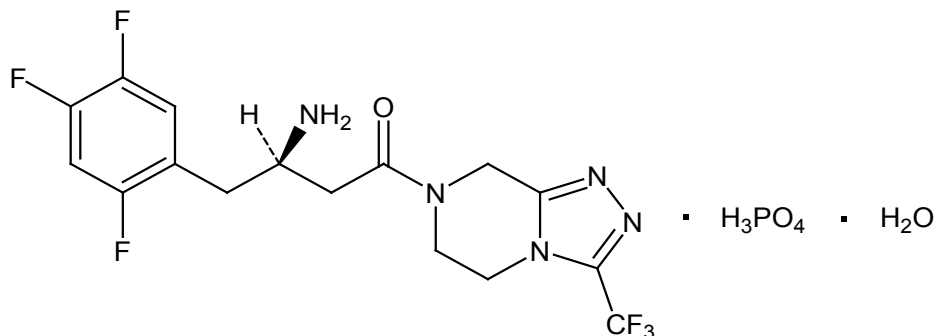
Dénomination commune : phosphate de sitagliptine monohydraté

Nom chimique : phosphate (1:1) monohydraté 7-[(3*R*)-3-amino-1-oxo-4-(2,4,5-trifluorophényl)butyl]-5,6,7,8-tétrahydro-3-(trifluorométhyl)-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrazine

Formule moléculaire : $C_{16}H_{15}F_6N_5O \cdot H_3PO_4 \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 523,32

Formule développée :



Propriétés

physicochimiques : Le phosphate de sitagliptine monohydraté est une poudre non hygroscopique, cristalline, blanche ou blanc cassé. Il est soluble dans l'eau et dans le N,N-diméthyl-formamide; il est légèrement soluble dans le méthanol et très légèrement soluble dans l'éthanol, l'acétone et l'acétonitrile; il est insoluble dans l'isopropanol et dans l'acétate d'isopropyle.

ÉTUDES CLINIQUES

Données démographiques et protocole de l'étude

Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients ayant participé aux études cliniques portant sur une indication en particulier

Étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
Étude 1	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	JANUVIA® 100 mg 1 fois par jour + metformine \geq 1 500 mg/jour ou placebo + metformine \geq 1 500 mg/jour Orale 24 semaines	701	54,5 ans (19 à 78)	Hommes : 400 Femmes : 301
Étude 2	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par un comparateur actif	JANUVIA® 100 mg/jour + metformine \geq 1 500 mg/jour ou glipizide 5-20 mg/jour + metformine \geq 1 500 mg/jour Orale 52 semaines	1 172	Hommes : 23 à 79 ans Femmes : 22 à 78 ans	Hommes : 694 Femmes : 478
Étude 3	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	Placebo ou JANUVIA® à 100 mg ou à 200 mg 1 fois par jour Orale 18 semaines	521	55,1 ans (27 à 76)	Hommes : 283 Femmes : 238
Étude 4	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	Placebo ou JANUVIA® à 100 mg ou à 200 mg 1 fois par jour Orale 24 semaines	741	54,2 ans (18 à 75)	Hommes : 383 Femmes : 358
Étude 5	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par un comparateur actif	JANUVIA® 100 mg/jour ou metformine 500 mg/jour et augmentée à 1 500 à 2 000 mg/jour Orale 24 semaines	1 050	56,0 ans (20 à 78)	Hommes : 484 Femmes : 566
Étude 6	Multicentrique, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo	JANUVIA® 100 mg/jour + glimépiride \geq 4 mg/jour en association avec la metformine \geq 1 500 mg/jour ou Placebo + glimépiride \geq 4 mg/jour en association avec la metformine \geq 1 500 mg/jour Orale 24 semaines	229	58,0 ans (33 à 75)	Hommes : 120 Femmes : 109

Résultats des études

Monothérapie – Études contrôlées par placebo

Au total, 1 262 patients atteints de diabète de type 2 ont participé à deux études menées à double insu et contrôlées par placebo, l'une d'une durée de 18 semaines et l'autre, de 24 semaines, afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de JANUVIA[®] en monothérapie. Les patients dont le contrôle glycémique n'était pas adéquat (taux d'HbA_{1c} de 7 % à 10 %) ont été répartis au hasard pour recevoir, une fois par jour, JANUVIA[®] à 100 ou à 200 mg ou un placebo.

JANUVIA[®] à 100 mg par jour a entraîné des améliorations significatives du taux d'HbA_{1c}, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale (2 heures), comparativement au placebo (tableau 8). L'amélioration du taux d'HbA_{1c} observée avec JANUVIA[®], comparativement au placebo, n'a pas été influencée par le sexe, l'âge, la race, la prise antérieure d'un traitement antihyperglycémiant ou les valeurs initiales de l'IMC. Les patients dont le diagnostic de diabète était plus récent (moins de trois ans) et ceux qui présentaient un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé ont bénéficié de baisses plus importantes du taux d'HbA_{1c}. De manière générale, la dose quotidienne de 200 mg n'a pas procuré une baisse plus importante de la glycémie que la dose quotidienne de 100 mg. L'effet de JANUVIA[®] sur les paramètres lipidiques était semblable à celui du placebo. Aucune augmentation du poids corporel, comparativement aux valeurs initiales, n'a été observée avec JANUVIA[®] (perte de poids moyenne de 0,6 kg dans l'étude de 18 semaines et de 0,2 kg dans l'étude de 24 semaines). Les patients recevant le placebo ont perdu plus de poids (perte de poids moyenne de 0,7 kg dans l'étude de 18 semaines et de 1,1 kg dans l'étude de 24 semaines) que ceux traités avec JANUVIA[®].

Tableau 8 – Paramètres glycémiques chez les patients atteints de diabète de type 2 traités au moyen de JANUVIA[®] dans les études contrôlées par placebo d'une durée de 18 semaines et de 24 semaines[†]

	Étude de 18 semaines		Étude de 24 semaines	
	JANUVIA [®] 100 mg	Placebo	JANUVIA [®] 100 mg	Placebo
HbA_{1c} (%)	N = 193	N = 103	N = 229	N = 244
Valeurs initiales (moyenne)	8,0	8,1	8,0	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,5	0,1	-0,6	0,2
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,6 [§]		-0,8 [§]	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	69 [§] (35,8 %)	16 (15,5 %)	93 [§] (40,6 %)	41 (16,8 %)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 201	N = 107	N = 234	N = 247
Valeurs initiales (moyenne)	10,0	10,2	9,5	9,8
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,7	0,4	-0,7	0,3
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,1 [§]		-1,0 [§]	

Tableau 8 – Paramètres glycémiques chez les patients atteints de diabète de type 2 traités au moyen de JANUVIA® dans les études contrôlées par placebo d’une durée de 18 semaines et de 24 semaines†

	Étude de 18 semaines		Étude de 24 semaines	
	JANUVIA® 100 mg	Placebo	JANUVIA® 100 mg	Placebo
Glycémie postprandiale (2 heures) (mmol/L)	%	%	N = 201	N = 204
Valeurs initiales (moyenne)			14,3	15,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée‡)			-2,7	-0,1
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée‡)			-2,6§	

† Tous les patients traités (analyse selon l’intention de traiter)

‡ Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d’un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales

§ p < 0,001, comparativement au placebo

% Données non disponibles

Monothérapie – Étude contrôlée par comparateur actif (metformine)

On a évalué l’efficacité de JANUVIA®, comparativement à celle de la metformine, dans le cadre d’une étude à double insu d’une durée de 24 semaines, contrôlée avec la metformine, menée chez des patients atteints de diabète de type 2 dont la glycémie n’était pas maîtrisée de façon adéquate avec un régime alimentaire et l’exercice et qui ne recevaient aucun traitement antihyperglycémiant (interruption du traitement depuis au moins quatre mois). Dans le cadre de cette étude, les patients qui présentaient un taux d’HbA_{1c} entre 6,5 % et 9,0 % ont été répartis au hasard pour recevoir JANUVIA® à 100 mg par jour (n = 528) ou la metformine (n = 522) pendant 24 semaines. Les patients traités avec la metformine ont reçu une dose initiale de 500 mg/jour, puis la dose a été augmentée jusqu’à 1 500 à 2 000 mg/jour sur une période maximale de 5 semaines, selon leur tolérance au médicament. La dose moyenne de metformine, après la période de réglage posologique, était d’environ 1 900 mg/jour. Le taux d’HbA_{1c} et la glycémie à jeun comptaient parmi les paramètres glycémiques évalués.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 24 semaines, la réduction du taux d’HbA_{1c}, comparativement à la valeur initiale, était de 0,43 % pour JANUVIA® à 100 mg par jour et de 0,57 % pour la metformine dans l’analyse sur la population évaluable selon le protocole.

La réduction de la glycémie à jeun était de 0,64 mmol/L pour JANUVIA® et de 1,08 mmol/L pour la metformine. Le poids corporel a diminué, par rapport au début de l’étude, dans les deux groupes de traitement (JANUVIA®, -0,6 kg; metformine, -1,9 kg).

Sitagliptine en association avec la metformine – Étude contrôlée par placebo : Au total, 701 patients atteints de diabète de type 2 ont pris part à une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo visant à évaluer l’efficacité de JANUVIA® en association avec la metformine. Tous les patients ont commencé par prendre de la metformine en monothérapie, la dose de metformine ayant été augmentée jusqu’à un minimum de 1 500 mg par jour. Les patients ont ensuite été répartis au hasard pour recevoir JANUVIA® à 100 mg ou un

placebo une fois par jour, en plus de leur traitement avec la metformine. Les patients atteints d'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement pharmacologique ont été exclus de cette étude.

Le tableau 9 présente les paramètres lipidiques et le poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de JANUVIA® en association avec la metformine.

Tableau 9 – Paramètres glycémiques et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de JANUVIA® en association avec la metformine[†]

	JANUVIA® à 100 mg + metformine	Placebo + metformine
HbA_{1c} (%)	N = 453	N = 224
Valeurs initiales (moyenne)	8,0	8,0
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,7	0,0
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée [‡])	-0,7 [§]	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	213 (47,0 %)	41 (18,3 %)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 454	N = 226
Valeurs initiales (moyenne)	9,4	9,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,9	0,5
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée [‡])	-1,4 [§]	
Glycémie postprandiale (2 heures) (mmol/L)	N = 387	N = 182
Valeurs initiales (moyenne)	15,3	15,1
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-3,4	-0,6
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée [‡])	-2,8 [§]	
Poids corporel (kg)[¶]	N = 399	N = 169
Valeurs initiales (moyenne)	86,9	87,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,7	-0,6
Différence par rapport à l'association placebo + metformine (moyenne ajustée [‡])	-0,1 [¶]	

[†] Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter)

[‡] Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales

[§] p < 0,001, comparativement à l'association placebo + metformine

[¶] Tous les patients traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours (*All Patients as Treated*)

[¶] Résultats statistiquement non significatifs (p ≥ 0,05) par rapport à l'association placebo + metformine

Sitagliptine en association avec la metformine – Étude contrôlée par un comparateur actif (sulfonyleurée) : Le maintien à long terme de l'effet a été évalué dans une étude de 52 semaines, menée à double insu et contrôlée par le glipizide, auprès de patients atteints de diabète de type 2 présentant un contrôle glycémique inadéquat avec la metformine en monothérapie à une posologie $\geq 1\ 500$ mg/jour. Dans cette étude, les patients ont été répartis au hasard dans le groupe JANUVIA[®] comme traitement d'appoint à 100 mg par jour (n = 588) ou de glipizide (n = 584) pendant 52 semaines. Les patients du groupe glipizide ont reçu une posologie initiale de 5 mg/jour qui a été par la suite augmentée à la discrétion de l'investigateur afin d'obtenir une glycémie à jeun cible de 6,1 mmol/L, sans épisode d'hypoglycémie importante, pendant les 18 semaines suivantes. Une posologie maximale de 20 mg/jour était permise afin d'optimiser le contrôle glycémique. Par la suite, la dose du glipizide devait demeurer constante. La dose quotidienne moyenne du glipizide après la période de réglage posologique était de 10,3 mg.

Les deux traitements ont entraîné une amélioration significative sur le plan statistique du contrôle glycémique par rapport aux valeurs initiales. Après 52 semaines, la réduction du taux d'HbA_{1c} comparativement à la valeur initiale était de 0,67 % pour JANUVIA[®] à 100 mg par jour et de 0,67 % pour le glipizide, confirmant ainsi la non-infériorité de JANUVIA[®] par rapport au glipizide. La réduction de la glycémie à jeun était de 0,6 mmol/L pour JANUVIA[®] et de 0,4 mmol/L pour le glipizide. Dans cette étude, le rapport pro-insuline:insuline, un marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération d'insuline, a été amélioré par JANUVIA[®], relativement au glipizide. Le taux d'hypoglycémie dans le groupe JANUVIA[®] (4,9 %) était significativement plus faible que celui du groupe glipizide (32,0 %). Les patients traités avec JANUVIA[®] ont présenté une réduction moyenne significative du poids corporel par rapport au poids initial, comparativement à un gain de poids chez les patients ayant reçu le glipizide (-1,5 kg vs +1,1 kg).

Sitagliptine comme traitement d'appoint à la metformine en association avec le glimépiride

Dans une étude de 24 semaines, à double insu, avec répartition au hasard et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité de la sitagliptine à 100 mg une fois par jour (n = 116), comparativement à un placebo (n = 113), 229 patients étaient traités au moyen du glimépiride (≥ 4 mg par jour) en association avec la metformine ($\geq 1\ 500$ mg par jour); les résultats relatifs aux paramètres glycémiques, y compris le taux d'HbA_{1c} et la glycémie à jeun, sont présentés ci-dessous.

Comparativement au placebo, l'administration conjointe de la sitagliptine, du glimépiride et de la metformine a entraîné une réduction significative du taux d'HbA_{1c} et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (voir le tableau 10). La réduction moyenne du taux d'HbA_{1c} par rapport aux valeurs initiales était généralement plus importante, comparativement au placebo, chez les patients qui présentaient un taux initial plus élevé. On a observé une légère augmentation du poids corporel (0,4 kg) chez les patients traités avec la sitagliptine, comparativement à ceux recevant le placebo qui présentaient une diminution significative du poids corporel (0,7 kg).

Tableau 10 – Paramètres glycémiqes et poids corporel à la dernière visite (étude de 24 semaines) chez les patients traités au moyen de JANUVIA® en association avec la metformine et le glimépiride[†]

	JANUVIA® 100 mg + metformine + glimépiride	Placebo + metformine + glimépiride
HbA_{1c} (%)	N = 115	N = 105
Valeurs initiales (moyenne)	8,27	8,28
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,59	0,30
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-0,89 [§]	
Patients (%) ayant atteint un taux d'HbA _{1c} < 7 %	26 (22,6)	1 (1,0)
Glycémie à jeun (mmol/L)	N = 115	N = 109
Valeurs initiales (moyenne)	9,95	9,93
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	-0,43	0,72
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	-1,15 [§]	
Poids corporel (kg)[¶]	N = 102	N = 74
Valeurs initiales (moyenne)	86,5	84,6
Variation par rapport aux valeurs initiales (moyenne ajustée [‡])	0,4	-0,7
Différence par rapport au placebo (moyenne ajustée [‡])	1,1 ^{††}	

[†] Tous les patients traités (analyse selon l'intention de traiter)

[‡] Moyennes (moindres carrés) ajustées en fonction d'un traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales

[§] p < 0,001, comparativement au placebo

[¶] Tous les patients traités, à l'exclusion des patients qui ont reçu un traitement glycémique de secours (*All Patients as Treated*)

^{††} p = 0,007, comparativement au placebo

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

On a évalué la capacité de la sitagliptine à améliorer la tolérance au glucose après une épreuve d'hyperglycémie provoquée avec du dextrose chez des souris maigres, des souris rendues obèses par leur régime alimentaire et des souris diabétiques *db/db*. Chez les souris maigres et les souris rendues obèses par leur régime alimentaire, la sitagliptine administrée en dose unique par voie orale a abaissé la glycémie d'une manière proportionnelle à la dose. Une diminution rapide de la glycémie a également été observée chez les souris diabétiques *db/db*. Le taux de GLP-1 actif était 2 à 3 fois plus élevé chez les souris maigres ayant reçu la dose maximale efficace de sitagliptine, soit 1 mg/kg. Ces résultats concordent avec l'effet antihyperglycémiant de la sitagliptine.

Il a été démontré que le traitement au moyen du GLP-1 ou d'inhibiteurs de la DPP-4 dans des modèles animaux de diabète de type 2 améliorait la sensibilité des cellules bêta au glucose, stimulait la biosynthèse et la libération d'insuline, augmentait la néogenèse des cellules bêta et réduisait la mort des cellules bêta. Les effets sur la néogenèse des cellules bêta et la mort des cellules bêta n'ont pas été étudiés chez l'humain.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ approximative de la sitagliptine administrée par voie orale à des rats est supérieure à 3 000 mg/kg (dose maximale évaluée). Cette dose correspond à ≥ 200 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez la souris, la DL₅₀ approximative de la sitagliptine administrée par voie orale est de 4 000 mg/kg. Cette dose correspond à > 385 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte.

Toxicité chronique

La toxicité potentielle de la sitagliptine a été évaluée dans une série d'études portant sur la toxicité de doses répétées, pendant une période pouvant aller jusqu'à 53 semaines chez le chien et jusqu'à 27 semaines chez le rat. Chez les chiens ayant reçu des doses orales de sitagliptine de 2, de 10 et de 50 mg/kg/jour, la dose sans effet était de 10 mg/kg/jour (jusqu'à six fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Les signes physiques reliés au traitement observés dans le groupe ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour comprenaient respiration gueule ouverte, salivation, vomissements spumeux blanchâtres, ataxie, tremblements, baisse de l'activité et/ou posture voûtée. Ces signes ont été transitoires, d'intensité légère, et de fréquence décroissante durant le cours de l'étude. Une dégénérescence musculosquelettique très légère ou légère a également été mise en évidence histologiquement dans les études de toxicité de 14 et de 27 semaines à la dose de 50 mg/kg/jour. Toutefois, aucune dégénérescence musculosquelettique n'a été observée dans l'étude de toxicité de 53 semaines, indiquant l'absence de reproductibilité ou d'évolution de ce changement avec une durée plus prolongée du traitement. Avec la dose de 50 mg/kg/jour, les valeurs de l'exposition systémique chez le chien ont été 26 fois supérieures à celles de l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Chez le rat, la sitagliptine a été administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour (jusqu'à 23 fois l'exposition chez l'humain à la dose recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte) sans qu'une toxicité significative ait été observée. Le seul effet relié au médicament observé a été la salivation postdose, sans doute associée à la faible palatabilité du médicament, aux doses de 60 mg/kg/jour et de 180 mg/kg/jour.

Les modifications reliées au traitement observées chez l'animal ne laissent pas entrevoir de répercussions cliniques aux doses thérapeutiques recommandées chez l'humain.

Carcinogénèse

Une étude de deux ans sur la carcinogénèse a été menée chez des rats mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 150 et de 500 mg/kg/jour. Chez les animaux ayant reçu la dose élevée, on a observé une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques chez les mâles et de carcinomes hépatiques chez les femelles. Cette dose chez le rat correspond à environ 58 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte. Cette dose a été associée à une hépatotoxicité chez le rat. La dose sans effet toxique sur l'induction d'une néoplasie hépatique était de 150 mg/kg/jour, soit environ 19 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 100 mg. Puisque l'hépatotoxicité s'est révélée en

corrélation avec l'induction d'une néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à la toxicité hépatique chronique associée à cette dose élevée. La signification clinique de ces résultats chez l'humain est inconnue.

Une étude de deux ans sur la carcinogénèse a été menée chez des souris mâles et femelles recevant des doses orales de sitagliptine de 50, de 125, de 250 et de 500 mg/kg/jour. La sitagliptine n'a pas augmenté l'incidence des tumeurs, tous organes confondus, chez la souris à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 68 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte).

Mutagenèse

La sitagliptine n'a pas entraîné d'effet mutagène ou clastogène lors d'une série d'études de toxicologie génétique, y compris l'épreuve d'Ames sur des bactéries (épreuve de mutagenèse microbienne), l'épreuve d'aberration chromosomique sur cellules ovariennes de hamster chinois, l'épreuve d'anomalies cytogénétiques *in vitro* utilisant également des cellules ovariennes de hamster chinois, une épreuve *in vitro* par élution alcaline sur brins d'ADN dans des hépatocytes de rats (une épreuve qui mesure la capacité du composé à induire des cassures sur des brins uniques d'ADN) et une épreuve du micronucleus *in vivo*.

Reproduction

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fécondité de rats mâles et femelles ayant reçu la sitagliptine par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg/jour (jusqu'à environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte) avant et pendant la période d'accouplement.

Développement

La sitagliptine ne s'est pas révélée tératogène chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg, ni chez le lapin à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg, administrées pendant l'organogénèse (jusqu'à 32 et 22 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Une légère augmentation de l'incidence des malformations costales fœtales reliée au traitement (côtes ondulées, hypoplastiques ou manquantes) a été observée parmi la progéniture de rats ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg/jour (environ 100 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). La concentration sans effet toxique sur le développement était de 250 mg/kg/jour (32 fois l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de 100 mg/jour chez l'humain adulte). Des baisses du poids corporel moyen présevrage reliées au traitement ont été observées chez les animaux des deux sexes; un gain pondéral postsevrage a été observé parmi la progéniture mâle des rates ayant reçu des doses orales de 1 000 mg/kg.

BIBLIOGRAPHIE

1. Association canadienne du diabète, Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada, *Canadian J Diabetes* 2008;27(Suppl 1):S1-S201.
2. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-2643.
3. Drucker DJ. Development of glucagon-like peptide-1-based pharmaceuticals as therapeutic agents for the treatment of diabetes. *Curr Pharm Des* 2001;7(14):1399-1412.
4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
5. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, Johnson J, Golm GT et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10(7).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



comprimés de sitagliptine

(sous forme de phosphate de sitagliptine monohydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de JANUVIA[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne pas tous les renseignements au sujet de JANUVIA[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre votre médicament et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance, au cas où des changements seraient survenus.

N'oubliez pas que votre médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

- JANUVIA[®] peut être utilisé en plus d'un régime alimentaire et de l'exercice pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les adultes présentant un diabète de type 2 :
 - seul chez les patients qui ne peuvent pas prendre de metformine;
 - en association avec la metformine;
 - en association avec la metformine et une sulfonylurée (p. ex., le glyburide, le gliclazide ou le glimépiride).

Les effets de ce médicament

JANUVIA[®] fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la DPP-4 (inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4). JANUVIA[®] contribue à améliorer le taux d'insuline lorsque le taux de sucre dans le sang est élevé, surtout après un repas. JANUVIA[®] aide aussi à diminuer la quantité de sucre fabriqué par l'organisme. JANUVIA[®] est peu susceptible d'entraîner une hypoglycémie (un faible taux de sucre dans le sang).

Qu'est-ce que le diabète de type 2?

Le diabète de type 2 est une maladie qui survient lorsque votre organisme ne fabrique pas assez d'insuline ou que l'insuline fabriquée par votre organisme n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Dans un tel cas, il y a accumulation de sucre (glucose) dans votre sang, ce qui peut entraîner des problèmes de santé graves.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas JANUVIA[®] si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce médicament.

L'ingrédient médicinal

Phosphate de sitagliptine monohydraté

Les ingrédients non médicinaux importants

Le comprimé enrobé par film JANUVIA[®] contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, phosphate de calcium dibasique anhydre (hydrogénophosphate de calcium anhydre), croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et stéaryl fumarate de sodium. L'enrobage par film est composé des ingrédients inactifs suivants : alcool polyvinylique, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer rouge et oxyde de fer jaune.

Les formes posologiques

Comprimé. Chaque comprimé contient 100 mg de sitagliptine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Des cas d'inflammation du pancréas (pancréatite) potentiellement grave et mortelle ont été rapportés chez des patients recevant JANUVIA[®].

Informez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser JANUVIA[®] si vous :

- souffrez ou avez déjà souffert de pancréatite (inflammation du pancréas) ou si vous présentez tout facteur de risque de pancréatite comme des calculs biliaires (particules solides qui se forment dans la vésicule biliaire), des antécédents d'alcoolisme ou un taux élevé de triglycérides;
- souffrez de diabète de type 1;
- souffrez ou avez souffert d'une acidocétose diabétique (une accumulation de corps cétoniques dans le sang ou l'urine);
- recevez un traitement avec une sulfonylurée (p. ex., Diabeta, Diamicon, Amaryl), car cette classe de médicaments peut augmenter le risque d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). L'administration de JANUVIA[®] conjointement avec une sulfonylurée et la metformine peut provoquer une hypoglycémie. Votre médecin pourrait envisager de réduire la dose de sulfonylurée. Vous devez prendre les précautions nécessaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant que vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner une machine;
- présentez ou avez présenté une réaction allergique à JANUVIA[®];
- souffrez d'insuffisance cardiaque;
- avez ou avez eu des problèmes de rein;
- avez des problèmes de foie;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir; JANUVIA[®] n'est pas recommandé pendant la grossesse;
- allaitez ou avez l'intention de le faire. On ne sait pas si JANUVIA[®] est excrété dans le lait maternel.

JANUVIA[®] n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance, les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez JANUVIA[®] exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Dose habituelle

100 mg une fois par jour par voie orale, avec ou sans aliments.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous apercevez de votre oubli, à moins qu'il soit le moment de prendre la dose suivante; ne prenez alors que la dose suivante, comme d'habitude. Ne prenez pas une double dose de JANUVIA[®] le même jour.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, JANUVIA[®] peut provoquer des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus souvent rapportés avec JANUVIA[®] sont, entre autres : nez bouché ou nez qui coule et mal de gorge.

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

L'administration de JANUVIA[®] conjointement avec la metformine et une sulfonylurée peut provoquer une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang). Une réduction de la dose de sulfonylurée pourrait être nécessaire pendant votre traitement au moyen de JANUVIA[®]. Parmi les signes et les symptômes d'hypoglycémie, on compte maux de tête, somnolence, faiblesse, étourdissements, confusion, irritabilité, faim, rythme cardiaque rapide, transpiration et agitation. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir comment traiter l'hypoglycémie.

D'autres effets secondaires ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation générale de JANUVIA[®], administré seul ou avec d'autres médicaments contre le diabète :

- Réactions allergiques potentiellement graves, notamment éruption cutanée, urticaire et gonflement du visage, des lèvres,

de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler. Si vous présentez une réaction allergique, cessez de prendre JANUVIA[®] et téléphonez à votre médecin immédiatement. Votre médecin pourrait vous prescrire un traitement contre l'allergie et un autre médicament contre le diabète.

- Inflammation du pancréas.
- Troubles rénaux (nécessitant parfois une dialyse).
- Vomissements.
- Constipation.
- Maux de tête.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes/Effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Rares	Pancréatite : symptômes de pancréatite (douleur abdominale grave et prolongée qui peut s'accompagner de vomissements).		√	√
Très fréquents	Hypoglycémie (lorsque le médicament est administré conjointement avec la metformine et une sulfonylurée).		√	
Rares	Réactions allergiques, notamment éruption cutanée, urticaire et gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge pouvant entraîner une difficulté à respirer ou à avaler.			√
Rares	Insuffisance rénale aiguë : les symptômes comprennent nausées, perte d'appétit et faiblesse, faible quantité ou absence d'urine, essoufflement.		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec JANUVIA[®].

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez JANUVIA® à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

Gardez JANUVIA® et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse (IA) 0701E
Ottawa ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

- ou à Merck Canada Inc.** par l'un des deux moyens suivants :
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
 - en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C. P. 1005
Pointe-Claire–Dorval QC H9R 4P8

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc., au :
1-800-567-2594

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 2 décembre 2011

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

©2011, Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc.

