

## Onglyza<sup>MD</sup> (chlorhydrate de saxagliptine)

### Informations générales<sup>1,2:</sup>

La saxagliptine est le deuxième inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) à être approuvé par Santé Canada après le Januvia (sitagliptine). L'Onglyza est disponible en comprimés de 5 mg (≈ 3,45\$/ co) et n'est actuellement pas inscrit à la liste de médicaments de la RAMQ.

### Description<sup>1,2,3,8,9:</sup>

La saxagliptine agit en inhibant la DPP-4, ce qui augmente le taux d'incrétines, habituellement sécrétées par l'intestin en réponse à la prise de nourriture. Les incrétines comprennent le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Lorsque la glycémie est élevée, le GLP-1 et le GIP stimulent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha du pancréas, ce qui conduit à une baisse de production de glucose par le foie, en plus de retarder la vidange gastrique et de diminuer l'appétit.

### Indication et posologie<sup>1,2,3,8 :</sup>

Au Canada, la saxagliptine est indiquée chez les patients atteints de diabète de type 2, en association avec la metformine ou une sulfonylurée pour améliorer le contrôle des glycémies lorsque ces molécules seules, jumelées à un régime alimentaire et à l'exercice, ne permettent pas de normaliser les glycémies. Aux États-Unis et en Europe, la saxagliptine est également approuvée en bithérapie avec une thiazolidinedione.

La dose recommandée est de 5 mg par voie orale une fois par jour sans égard à la nourriture. Présentement, l'utilisation de la saxagliptine n'est pas recommandée en insuffisance rénale et hépatique, modérée ou grave. Cependant, la monographie américaine suggère de réduire la dose à 2.5 mg die lorsque la  $Cl_{cr} \leq 50$  ml/min et mentionne également qu'aucun ajustement de dose n'est nécessaire en insuffisance hépatique. Il faut demeurer prudent lors de l'utilisation de la saxagliptine chez ces clientèles puisque les données cliniques sont peu nombreuses et réalisées suite à des doses uniques seulement.

### Pharmacocinétique<sup>2,3:</sup>

**Absorption** : Biodisponibilité de plus de 75%.

**Métabolisme** : Hépatique. La saxagliptine est métabolisée au CYP 450 3A4 et 3A5. Son principal métabolite est également un inhibiteur de la DPP-4 deux fois moins puissant.

**Élimination** : 60% dans l'urine et 22% dans les fèces. T1/2 saxagliptine = 2,5 heures. L'inhibition de l'activité de la DPP-4 plasmatique par la saxagliptine persiste pour au moins 24 heures suite à une dose orale.

### Effets indésirables<sup>2,3,4</sup> :

Utilisée en monothérapie, la saxagliptine, au même titre que le sitagliptine, cause peu d'hypoglycémie. Par contre, lorsqu'elle est associée à une sulfonurée, un ajustement de la dose de cette dernière peut toutefois être nécessaire. En général, la saxagliptine a un effet neutre sur le poids. Les effets indésirables plus fréquents rapportés au cours des études cliniques sont les infections des voies respiratoires supérieures (dont la rhinopharyngite), les céphalées et les infections urinaires.

### Interactions<sup>2,3</sup> :

**Inhibiteurs puissants du CYP 450 3A4** : réduire la dose de saxagliptine à 2,5 mg/jour. Aucun ajustement de dose nécessaire pour les inhibiteurs modérés du CYP450 3A4.

### Études d'efficacité<sup>4-9</sup> :

Quatre études ont été réalisées sur une période de 24 semaines. La première comparait la saxagliptine à la metformine et à la combinaison saxagliptine/metformine. Une diminution de l'HbA1c de 1,7%, 2,0% et 2,5% respectivement, a été observée. La seconde étude abordait également dans le même sens avec une diminution de 0,8% de l'HbA1c pour la combinaison saxagliptine/metformine versus la metformine seule. Une troisième étude a comparé la combinaison saxagliptine/glyburide au glyburide seul. L'HbA1c a diminué de 0,6% et 0,1% respectivement. La quatrième étude a porté sur l'ajout de la saxagliptine à une thiazolidinedione. L'HbA1c a diminué de 0,9% pour la combinaison versus 0,1% pour les thiazolidinediones seules. Toutes les études citées précédemment rapportent une diminution de la glycémie 2 heures postprandiale plus importante que la glycémie à jeun, ce qui concorde avec le mécanisme d'action des incrétines. Il est intéressant de mentionner qu'une seule étude a été réalisée à plus long terme, portant sur l'association saxagliptine/metformine pendant une période de 102 semaines. L'amélioration des paramètres glycémiques s'est maintenue sur toute la durée de l'étude. Une étude comparant l'efficacité de la saxagliptine à la sitagliptine sera publiée sous peu, mais selon des études distinctes, les 2 molécules semblent diminuer l'HbA1c de façon similaire (0,6 à 0,8%).

Les lignes directrices canadiennes 2008 sur le diabète ne positionnent pas réellement les incrétines dans l'algorithme de traitement du diabète de type 2. Toutefois, selon certains auteurs, compte tenu qu'elle ne cause pas d'hypoglycémie et que son effet sur le poids est neutre, la saxagliptine pourrait être employée en seconde ligne de traitement en combinaison avec la metformine. Par contre, le manque d'information sur son innocuité à long terme et le fait qu'elle ne soit pas encore inscrite à la liste de médicaments de la RAMQ limitent son utilisation pour l'instant.

Préparé par Sabrina Huppé, résidente en pharmacie  
Révisé par Sonia Boulanger B.Pharm., M.Sc, CHUL du CHUQ  
Février 2010

### Références :

1. Santé Canada, Avis de décision portant sur l'Onglyza<sup>MD</sup>. [En ligne] [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd\\_ad\\_2009\\_onglyza\\_123854-fra.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/nd_ad_2009_onglyza_123854-fra.pdf) (Page consultée le 24 novembre 2009).
2. Bristol-Myers Squibb, Monographie de l'Onglyza<sup>MD</sup>. [En ligne] [www.bmscanada.ca](http://www.bmscanada.ca) (Page consultée le 24 novembre 2009).

3. Micromedex Healthcare Series. Saxagliptin. [En ligne]. [www.thomsonhc.com](http://www.thomsonhc.com) (Page consultée le 24 novembre 2009).
4. Jadzinsky M , Pfutzner A , Paz-Pacheco E , et al: **Saxagliptin** given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:611-622.
5. Defronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al: The Efficacy and Safety of **Saxagliptin** When Added to Metformin Therapy in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes on Metformin Alone. *Diabetes Care* 2009;32:1649-55.
6. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009; 63:1395–1406.
7. Hollander P, Allen E, Li J, et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with inadequately controlled type 2 diabetes [abstract]. *Diabetologia*. 2008;51 (suppl 1.):S342.
8. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2009; 15:540-559.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.