

1.3. INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

1.3.1. RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Nom commercial:

DCI : Phosphate de sitagliptine monohydraté + Hcl de metformine

Dosage : 50 mg/1000 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Formule qualitative et quantitative :

Chaque comprimé pelliculé contient:

Phosphate de Sitagliptine eq. à Sitagliptine 50mg
metformine HCl eq. à la metformine..... 1000mg

Taille du lot: Taille du lot: 452 kg (Correspondant à 400 000 comprimés théoriques)

Ingrédients	Spécifications	Quantité par Comprimé (mg)	Quantité par lot (kg)
Ingédients actif			
Phosphate de sitagliptine	USP	64.25	25.700
Chlorhydrate de metformine	USP	1000.00	400.000
Excipients			
Povidone (PVP K-30)	USP	64,25	10.300
Hypromellose (Pharmacoat 606)	USP	1000.00	6.000
Laurylsulfate de sodium	BP	25.750	2.000
Stéarate de magnésium	USP	15.00	8.000
Pelliculage			
Hypromellose (Pharmacoat 606)	USP	12.00	4.800
Talc	BP	6.00	2.400
Dioxyde de titane	USP	3.750	1.500
Polyéthylène glycol 6000, flocons	USP	6.00	2.400
Povidone (PVP K-30)	USP	5.750	2.300
Colorant, Sicopharm jaune (Fer Oxyde)	Maison	0.04	0.016

Chaque comprimé contient 64,25 mg de phosphate de sitagliptine équivalent à 50 mg de sitagliptine.
Quantité à ajuster en fonction de la puissance donnée par Q.C.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés

Oblong, couleur jaune clair, biconvexe, comprimés pelliculés. Gravé « GENIX » d'un côté et « Ligne de séparation » de l'autre côté.

4. CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques:

Pour les patients adultes atteints de diabète de type 2 :

GVIA-M est indiqué en complément de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients insuffisamment contrôlés sur leur dose maximale tolérée de metformine seule ou ceux déjà traités avec l'association de sitagliptine et de metformine.

GVIA-M est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (c'est-à-dire une trithérapie) en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice chez les patients insuffisamment contrôlés sur leur dose maximale tolérée de metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

GVIA-M est indiqué en trithérapie avec un agoniste du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ) (c'est-à-dire un thiazolidinedione) en complément du régime alimentaire et de l'exercice chez les patients insuffisamment contrôlés sur leur dose maximale tolérée de metformine et un agoniste PPAR γ .

GVIA-M est également indiqué en complément de l'insuline (c.-à-d. la trithérapie) en complément de l'alimentation et de l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsque la dose stable d'insuline et de metformine seule ne fournit pas un contrôle glycémique adéquat.

4.2. Posologie et mode d'administration:

Posologie

La dose de traitement antihyperglycémiant par GVIA-M doit être individualisée en fonction du schéma posologique actuel, de l'efficacité et de la tolérance du patient, tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de sitagliptine.

Adultes ayant une fonction rénale normale (GFR $\geq$ 90 mL/min)

Pour les patients insuffisamment contrôlés sur la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie

Chez les patients qui ne sont pas contrôlés de manière adéquate par la metformine en monothérapie, la dose initiale habituelle doit fournir de la sitagliptine administrée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) plus la dose de metformine déjà prise.

Pour les patients passant de la co-administration de sitagliptine et de metformine

Pour les patients passant de la co-administration de sitagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés, le traitement par GVIA-M doit être initié à la dose de sitagliptine et de metformine déjà prise.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par une bithérapie avec la dose maximale tolérée de metformine et un sulfamide hypoglycémiant

La dose doit fournir de la sitagliptine administrée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise. Lorsque GVIA-M est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible du sulfamide hypoglycémiant peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la bithérapie avec la dose maximale tolérée de metformine et un agoniste PPAR γ

La dose doit fournir de la sitagliptine administrée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par la bithérapie avec l'insuline et la dose maximale tolérée de metformine

La dose doit fournir de la sitagliptine administrée à 50 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 100 mg) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise. Lorsque GVIA-M est utilisé en association avec de l'insuline, une dose plus faible d'insuline peut être nécessaire pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Pour les différentes doses de metformine, GVIA-M est disponible en concentrations de 50 mg de sitagliptine et de 850 mg de chlorhydrate de metformine ou de 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Tous les patients doivent poursuivre leur régime recommandé avec une distribution adéquate de l'apport en glucides pendant la journée.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire [DFG] ≥ 60 mL/min). Un DFG doit être évalué avant le début du traitement par des produits contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients présentant un risque accru de progression de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose quotidienne maximale de metformine doit de préférence être divisée en 2-3 doses quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être examinés avant d'envisager l'initiation de la metformine chez les patients présentant un DFG < 60 mL/min.

Si aucune concentration adéquate de GVIA-M n'est disponible, des monocomposants individuels doivent être utilisés à la place de l'association à dose fixe.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformine</u>	<u>Sitagliptine</u>
60-89	La dose quotidienne maximale est de 3000 mg. Une réduction de la dose peut être envisagée en relation avec le déclin de la fonction rénale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
45-59	La dose quotidienne maximale est de 2000 mg. La dose initiale est au plus la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
30-44	La dose quotidienne maximale est de 1000 mg. La dose initiale est au plus la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
< 30	La metformine est contre-indiquée.	La dose quotidienne maximale est de 25 mg.

Insuffisance hépatique

GVIA-M ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Personnes Âgées

Comme la metformine et la sitagliptine sont excrétées par les reins, GVIA-M doit être utilisé avec prudence à mesure que l'âge augmente. La surveillance de la fonction rénale est nécessaire pour aider à prévenir l'acidose lactique associée à la metformine, en particulier chez les personnes âgées (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

GVIA-M ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de 10 à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante. Les données actuellement disponibles sont décrites aux sections 4.8, 5.1 et 5.2. GVIA-M n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques de moins de 10 ans.

Mode d'administration

GVIA-M doit être administré deux fois par jour avec les repas pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3 Contre-indications:

GVIA-M est contre-indiqué chez les patients présentant :

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubriques 4.4 et 4.8);
- tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique);
- pré-coma diabétique;
- insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) (voir rubrique 4.4) ;
- affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale telles que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc,
- administration intravasculaire d'agents de contraste iodés (voir rubrique 4.4) ;
- maladie aiguë ou chronique pouvant provoquer une hypoxie tissulaire telle que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc;
- insuffisance hépatique;
- intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme;
- l'allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:

Généralités

GVIA-M ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 et ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation d'inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë: persistant, sévère abdominal

Douleur. La résolution de la pancréatite a été observée après l'arrêt de la sitagliptine (avec ou sans traitement de soutien), mais de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès ont été rapportés. En cas de suspicion de pancréatite, GVIA-M et d'autres médicaments potentiellement suspects doivent être arrêtés; si la pancréatite aiguë est confirmée, GVIA-M ne doit pas être redémarré. La prudence doit être exercée chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique rare mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale ou d'une maladie cardiorespiratoire ou d'une septicémie. L'accumulation de metformine se produit lors de l'aggravation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (vomissements sévères, diarrhée, fièvre ou réduction de la consommation de liquide), la metformine doit être temporairement interrompue et le contact avec un professionnel de la santé est recommandé.

Les médicaments susceptibles d'altérer de manière aiguë la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être initiés avec prudence chez les patients traités par la metformine. Les autres facteurs de risque d'acidose lactique sont la consommation excessive d'alcool, l'insuffisance hépatique, le diabète insuffisamment contrôlé, la cétose, le jeûne prolongé et toute affection associée à l'hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients et/ou les soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivies d'un coma. En cas de suspicion de symptômes, le patient doit cesser de prendre de la metformine et consulter immédiatement un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation des taux plasmatiques de lactate (> 5 mmol / L) et une augmentation de l'écart anionique et du rapport lactate / pyruvate.

Fonction rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). GVIA-M est contre-indiqué chez les patients présentant un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des conditions susceptibles d'altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

Hypoglycémie

Les patients recevant GVIA-M en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une réduction de la dose de un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être nécessaire.

Réactions d'hypersensibilité

Des rapports post-commercialisation évoque des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par la sitagliptine. Ces réactions comprennent l'anaphylaxie, l'angio-œdème et les affections cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson. L'apparition de ces réactions s'est produite dans les 3 premiers mois suivant le début du traitement par la sitagliptine, certains rapports survenant après la première dose. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, GVIA-M doit être arrêté, d'autres causes potentielles de l'événement doivent être évaluées et un traitement alternatif pour le diabète doit être institué (voir rubrique 4.8).

Pemphigoïde bulleuse

Il y a eu des rapports post-commercialisation de pemphigoïde bulleuse chez des patients prenant des inhibiteurs de la DPP-4, y compris la sitagliptine. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, GVIA-M doit être arrêté.

Chirurgie

GVIA-M doit être arrêté au moment de la chirurgie sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement peut être repris au plus tôt 48 heures après la chirurgie ou la reprise de la nutrition orale et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Administration d'agent de contraste iodé

L'administration intravasculaire d'agents de contraste iodés peut entraîner une néphropathie induite par le contraste, entraînant une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. GVIA-M doit être arrêté avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit pas être redémarré avant au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Changement de l'état clinique des patients atteints de diabète de type 2 précédemment contrôlé

Un patient atteint de diabète de type 2 précédemment bien contrôlé sous GVIA-M qui développe des anomalies de laboratoire ou une maladie clinique (en particulier une maladie vague et mal définie) doit être évalué rapidement pour détecter des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique. L'évaluation doit inclure les électrolytes sériques et les cétones, la glycémie et, si indiqué, le pH sanguin, le lactate, le pyruvate et les taux de metformine. Si une acidose de l'une ou l'autre forme se produit, le traitement doit être arrêté immédiatement et d'autres mesures correctives appropriées doivent être prises.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'administration concomitante de doses multiples de sitagliptine (50 mg deux fois par jour) et de metformine (1 000 mg deux fois par jour) n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la sitagliptine ou de la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2.

Aucune étude pharmacocinétique d'interaction médicamenteuse avec GVIA-M n'a été réalisée ; cependant, de telles études ont été menées avec les substances actives individuelles, la sitagliptine et la metformine.

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

L'intoxication alcoolique est associée à un risque accru d'acidose lactique, en particulier en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique.

Agents de contraste iodés

GVIA-M doit être arrêté avant ou au moment de la procédure d'imagerie et ne doit être redémarré qu'au moins 48 heures après, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Combinaisons nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent nuire à la fonction rénale, ce qui peut augmenter le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors du démarrage ou de l'utilisation de tels produits en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

L'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec les systèmes de transport tubulaire rénal courants impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple, le transporteur cationique organique-2 [OCT2] / multimédicament et les inhibiteurs de l'extrusion de toxines [MATE] tels que la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) pourrait augmenter l'exposition systémique à la metformine et augmenter le risque d'acidose lactique. Considérez les avantages et les risques de l'utilisation concomitante. Une surveillance étroite du contrôle glycémique, de l'ajustement de la dose dans le cadre de la posologie recommandée et des changements dans le traitement du diabète doit être envisagée lorsque ces produits sont co-administrés.

Les glucocorticoïdes (administrés par voie systémique et locale), les bêta-2-agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Le patient doit être informé et une surveillance plus fréquente de la glycémie doit être effectuée, en particulier au début du traitement par de tels médicaments. Si nécessaire, la dose du médicament antihyperglycémique doit être ajustée pendant le traitement par l'autre médicament et à son arrêt.

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent diminuer les niveaux de glucose dans le sang. Si nécessaire, la dose du médicament anti-hyperglycémique doit être ajustée pendant le traitement par l'autre médicament et à son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur la Sitagliptine

In vitro et les données cliniques décrites ci-dessous suggèrent que le risque d'interactions cliniquement après la co-administration d'autres médicaments est faible . significatives

In vitro des études ont indiqué que l'enzyme principale responsable du métabolisme limité de la sitagliptine est le CYP3A4, avec la contribution du CYP2C8. Chez les patients ayant une fonction rénale normale, le métabolisme, y compris via le CYP3A4, ne joue qu'un petit rôle dans la clairance de la sitagliptine. Le métabolisme peut jouer un rôle plus important dans l'élimination de la sitagliptine dans le cadre d'une insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT). Pour cette raison, il est possible que de puissants inhibiteurs du CYP3A4 (c.-à-d. kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine) puissent modifier le pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'IRT. Les effets des inhibiteurs puissants du CYP3A4 dans le cadre d'une insuffisance rénale n'ont

pas été évalués dans une étude clinique.

Des études de transport *In vitro* ont montré que la sitagliptine est un substrat pour la p-glycoprotéine et l'anion transporteur-3 (OAT3). Le transport de la sitagliptine par l'OAT3 a été inhibé *in vitro* par probénécide, bien que le risque d'interactions cliniquement significatives soit considéré comme faible. L'administration concomitante de l'OAT3 inhibiteurs n'a pas été évaluée *in vivo*.

Ciclosporine: Une étude a été menée pour évaluer l'effet de la ciclosporine, un puissant inhibiteur de la p-glycoprotéine, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. La co-administration d'une dose orale unique de 100 mg de sitagliptine et une dose orale unique de 600 mg de ciclosporine ont augmenté l'ASC et la C_s de la sitagliptine d'environ 29 % et 68 %, respectivement. Ces changements dans la pharmacocinétique de la sitagliptine n'ont pas été considérés comme cliniquement significatifs. La clairance rénale de la sitagliptine n'a pas été modifiée de manière significative. Par conséquent, des interactions significatives ne seraient pas attendues avec d'autres inhibiteurs de la p-glycoprotéine.

Effets de la sitagliptine sur d'autres médicaments

Digoxine: La sitagliptine a eu un petit effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine. Suite à l'administration 0,25 mg de digoxine en concomitance avec 100 mg de sitagliptine par jour pendant 10 jours, l'ASC plasmatique de la digoxine a été augmentée en moyenne de 11 %, et la C_{max} plasmatique en moyenne de 18 %. Aucun ajustement posologique de la digoxine n'est recommandé. Cependant, les patients à risque de toxicité de la digoxine doivent être surveillés lorsque la sitagliptine et la digoxine sont administrées en concomitance.

Les données *In vitro* suggèrent que la sitagliptine n'inhibe ni n'induit les isoenzymes du CYP450. En études cliniques, la sitagliptine n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique de la metformine, du glyburide, la simvastatine, la rosiglitazone, la warfarine ou contraceptifs oraux, fournissant *in vivo* la preuve d'une faible propension à provoquer des interactions avec les substrats du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9 et du transporteur organique cationique (OCT). La sitagliptine peut être un inhibiteur léger de la p-glycoprotéine *in vivo*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la sitagliptine chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction à des doses élevées de sitagliptine (voir rubrique 5.3).

Une quantité limitée de données suggère que l'utilisation de la metformine chez les femmes enceintes n'est pas associée à un risque accru de malformations congénitales. Les études animales avec la metformine n'indiquent pas d'effets nocifs en ce qui concerne la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir également rubrique 5.3).

GVIA-M ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si une patiente souhaite tomber enceinte ou si une grossesse survient, le traitement doit être interrompu et la patiente doit passer au traitement à l'insuline dès que possible.

Allaitement

Aucune étude n'a été menée chez des animaux allaitants avec l'association des substances actives combinées de ce médicament. Dans les études réalisées avec les substances actives individuelles, la sitagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait chez la rate allaitante. La metformine est excrétée dans le lait maternel en petites quantités. On ne sait pas si la sitagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. GVIA-M ne doit donc pas être utilisé chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les données chez l'animal ne suggèrent pas d'effet du traitement par la sitagliptine sur la fertilité masculine et féminine. Les données humaines font défaut.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GVIA-M n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, lors de la conduite ou de l'utilisation de machines, il convient de tenir compte du fait que des étourdissements et une somnolence ont été rapportés avec la sitagliptine.

En outre, les patients doivent être alertés du risque d'hypoglycémie lorsque GVIA-M est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou avec de l'insuline.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Aucun essai clinique thérapeutique n'a été mené avec les comprimés de GVIA-M, mais la bioéquivalence de GVIA-M avec la sitagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Des effets indésirables graves, y compris une pancréatite et des réactions d'hypersensibilité, ont été rapportés. Une hypoglycémie a été rapportée en cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant (13,8 %) et l'insuline (10,9 %).

Sitagliptine et metformine

Liste tabulaire des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous selon les termes MedDRA par classe de systèmes d'organes et par fréquence absolue (tableau 1). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) et fréquence inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables identifiés à partir d'études cliniques contrôlées par placebo sur la sitagliptine et la metformine seules, et expérience post-commercialisation

Effet indésirable	Fréquence des effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	
thrombopénie	Rare
Troubles du système immunitaire	
réactions d'hypersensibilité, incluant des réponses anaphylactiques* ,†	Fréquence inconnue
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
hypoglycémie†	fréquent
Troubles du système nerveux	
somnolence	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
maladie pulmonaire interstitielle*	Fréquence inconnue
Troubles gastro-intestinaux	
Diarrhée	Peu fréquentes
Nausées	fréquentes
Flatulences	fréquentes
Constipation	Peu fréquentes
Douleurs abdominales supérieures	peu fréquentes
Vomissements*	Fréquence inconnue
Pancréatite aiguë *,†,‡	Fréquence inconnue
pancréatite hémorragique et nécrosante mortelle et non mortelle* ,†	Fréquence inconnue
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Prurit *	Peu fréquent
Angio-œdème †*	Fréquence inconnue
Eruption cutanée*†	Fréquence inconnue
Urticaire *,†	Fréquence inconnue
Vascularite cutanée*	Fréquence inconnue,
affections cutanées exfoliatives, y compris le syndrome de Stevens-Johnson*,†	Fréquence inconnue
Pemphigoïde bulleuse*	Fréquence inconnue
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgie *	Fréquence inconnue
Myalgie *	Fréquence inconnue
douleurs des extrémités*	Fréquence inconnue

Mal de dos*	Fréquence inconnue
Arthropathie*	Fréquence inconnue
Troubles Rénaux et des voies urinaires	
insuffisance rénale*	Fréquence inconnue
indéterminée rénale aiguë *	Fréquence inconnue

*Les effets indésirables ont été identifiés grâce à la surveillance post-commercialisation.

† Voir rubrique 4.4.

‡ Voir Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS

Description des effets indésirables

Certains effets indésirables ont été observés plus fréquemment dans les études d'utilisation combinée de la sitagliptine et de la metformine avec d'autres médicaments antidiabétiques que dans les études portant sur la sitagliptine et la metformine seule. Ceux-ci comprennent l'hypoglycémie (très fréquente en cas de co-administration avec un sulfonurée ou l'insuline), la constipation (fréquente en cas de co-administration avec la sulfonurée), l'œdème périphérique (fréquent en cas de co-administration avec la pioglitazone), et les maux de tête et la bouche sèche (rare en cas de co-administration avec l'insuline).

Sitagliptine

Dans les études en monothérapie réalisées avec 100 mg de sitagliptine une fois par jour par rapport au placebo, les effets indésirables rapportés étaient des maux de tête, une hypoglycémie, de la constipation et des étourdissements.

Parmi ces patients, les événements indésirables rapportés indépendamment du lien de causalité avec le médicament survenant chez au moins 5 % comprenaient une infection des voies respiratoires supérieures et une rhinopharyngite. En outre, de l'arthrose et des douleurs aux extrémités ont été rapportées comme peu fréquente (> 0,5 % plus élevée chez les utilisateurs de sitagliptine que chez le groupe témoin).

Metformine

Des symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques et l'utilisation post-commercialisation de la metformine. Les symptômes gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales et perte d'appétit surviennent le plus souvent au début du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Les effets indésirables supplémentaires associés à la metformine comprennent le goût métallique (fréquent); acidose lactique, troubles de la fonction hépatique, hépatite, urticaire, érythème et prurit (très rare). Le traitement à long terme par la metformine a été associé à une diminution de l'absorption de la vitamine B12, ce qui peut très rarement entraîner une carence cliniquement significative en vitamine B12 (par exemple, une anémie mégaloblastique). Les catégories de fréquence sont basées sur les informations disponibles à partir de la metformine Résumé des caractéristiques du produit disponible dans l'UE.

Population pédiatrique

Dans les essais cliniques avec GVIA-M chez des patients pédiatriques atteints de diabète sucré de type 2 âgés de 10 à 17 ans, le profil des effets indésirables est généralement comparable à celui observé chez l'adulte. Chez les patients pédiatriques sous insuline de fond ou non, la sitagliptine est associée à un risque accru d'hypoglycémie.

Étude de sécurité cardiovasculaire TECOS

L'essai TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptine) comprenait 7 332 patients traités par 100 mg de sitagliptine, par jour (ou 50 mg par jour si le DFG initial était ≥ 30 et < 50 mL / min / 1,73 m²), et 7 339 patients traités par placebo. Les deux traitements ont été ajoutés aux soins habituels ciblant les normes régionales pour les facteurs de risque d'HbA1c et les facteurs de risque cardiovasculaire. L'incidence globale des événements indésirables graves chez les patients recevant de la sitagliptine était similaire à celle des patients recevant un placebo.

Dans la population en intention de traiter, chez les patients qui utilisaient de l'insuline et/ou une sulfamide hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence de l'hypoglycémie sévère était de 2,7 % chez les patients traités par sitagliptine et de 2,5 % chez les patients traités par placebo ; chez les patients qui n'utilisaient pas d'insuline et/ou de sulfamides hypoglycémiant à l'inclusion, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 1,0 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,7 % chez les patients traités par placebo. L'incidence des pancréatites confirmées par adjudication était de 0,3 % chez les patients traités par sitagliptine et de 0,2 % chez les patients traités par placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

Il est important de signaler les effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Au cours des essais cliniques contrôlés chez des sujets sains, des doses uniques allant jusqu'à 800 mg de sitagliptine ont été administrées. Des augmentations minimales de l'intervalle QTc, non considérées comme étant cliniquement pertinentes, ont été observées dans une étude à une dose de 800 mg de sitagliptine. Il n'y a pas d'expérience avec des doses supérieures à 800 mg dans les études cliniques. Dans les études de phase I à doses multiples, aucun effet indésirable clinique lié à la dose n'a été observé avec la sitagliptine avec des doses allant jusqu'à 600 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 10 jours et avec des doses allant jusqu'à 400 mg par jour pendant des périodes allant jusqu'à 28 jours.

Un surdosage important de metformine (ou des risques coexistants d'acidose lactique) peut entraîner une acidose lactique qui est une urgence médicale et doit être traitée à l'hôpital. La méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine est l'hémodialyse.

Dans les études cliniques, environ 13,5 % de la dose a été retirée au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures. Une hémodialyse prolongée peut être envisagée si cela est cliniquement approprié. On ne sait pas si la sitagliptine est dialysable par dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, il est raisonnable d'utiliser les mesures de soutien habituelles, par exemple, retirer le matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, utiliser la surveillance clinique (y compris l'obtention d'un électrocardiogramme) et instituer un traitement de soutien si nécessaire.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique: **Médicaments utilisés pour le diabète, Combinaisons de médicaments hypoglycémisants oraux, code ATC: A10BD07**

GVIA-M combine deux médicaments antihyperglycémiques avec des mécanismes d'action complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : le phosphate de sitagliptine, un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), et le chlorhydrate de metformine, membre de la classe des biguanides.

Sitagliptine

Mécanisme d'action

Le phosphate de sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), actif par voie orale, pour le traitement du diabète de type 2. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe d'agents qui agissent comme des activateurs d'incrétine. En inhibant l'enzyme DPP-4, la sitagliptine augmente les niveaux de deux hormones incrétones actives connues, le peptide-1 de type glucagon (GLP-1) et le polypeptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP). Les incrétones font partie d'un système endogène impliqué dans la régulation physiologique de l'homéostasie du glucose. Lorsque les concentrations de glucose dans le sang sont normales ou élevées, le GLP-1 et le GIP augmentent la synthèse et la libération de l'insuline par les cellules bêta pancréatiques. Le GLP-1 réduit également la sécrétion de glucagon par les cellules alpha pancréatiques, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose. Lorsque la glycémie est basse, la libération d'insuline n'est stimulée et la sécrétion de glucagon n'est pas supprimée. La sitagliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de l'enzyme DPP-4 et elle n'inhibe pas les enzymes étroitement apparentées DPP-8 ou DPP-9 à des concentrations thérapeutiques. La sitagliptine diffère par sa structure chimique et son action pharmacologique des analogues du GLP-1, de l'insuline, des sulfamides hypoglycémisants ou des méglitinides, des biguanides, des agonistes des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma (PPAR γ), des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des analogues de l'amyline.

Dans une étude de (2) deux jours chez des sujets sains, la sitagliptine seule a augmenté la concentration de la forme active du GLP-1, alors que la metformine seule a augmenté à la fois la concentration totale du GLP-1 et la concentration de sa forme active et dans des proportions similaires. L'administration concomitante de sitagliptine et de metformine a eu un effet additif sur les concentrations de la forme active du GLP-1. La sitagliptine augmente la concentration de la forme active de GIP, mais pas la metformine.

Efficacité clinique et innocuité

Dans l'ensemble, la sitagliptine a amélioré le contrôle glycémique lorsqu'elle est utilisée en monothérapie ou en traitement combiné chez les patients adultes atteints de diabète de type 2.

Dans les essais cliniques, la sitagliptine en monothérapie a amélioré le contrôle glycémique avec des réductions significatives de l'hémoglobine A1c (HbA1c) et de la glycérine à jeun et postprandiale. La réduction de la glycémie à jeun (GAJ) a été observée dès le premier dosage effectué en 3 semaines. L'incidence des hypoglycémies observée chez les patients traités par la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients traités au placebo. Le poids corporel n'a pas augmenté par rapport à l'inclusion avec le traitement par la sitagliptine. Une amélioration des marqueurs de substitution de la fonction des cellules bêta, notamment l'indice HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta par le test de tolérance glucidique avec prélèvements répétés a été observée.

Études de la sitagliptine en association avec la metformine

Dans une étude clinique de 24 semaines, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de 100 mg de sitagliptine une fois par jour à la metformine en cours, la sitagliptine a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport au placebo. La variation du poids corporel par rapport à l'inclusion était similaire chez les patients traités par sitagliptine et au placebo. Dans cette étude, une incidence similaire d'hypoglycémie a été rapportée chez les patients traités par sitagliptine ou par placebo.

Dans une étude factorielle contrôlée par placebo de 24 semaines sur le traitement initial, la sitagliptine 50 mg deux fois par jour en association avec la metformine (500 mg ou 1 000 mg deux fois par jour) a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques par rapport à l'une ou l'autre monothérapie. La diminution du poids corporel avec la combinaison de sitagliptine et de metformine était similaire à celle observée avec la metformine seule ou le placebo; il n'y a eu aucun changement par rapport à l'inclusion pour les patients sous sitagliptine seule. L'incidence de l'hypoglycémie était similaire dans tous les groupes de traitement.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Une étude contrôlée par placebo de 24 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée au glimépiride (seule ou en association avec la metformine). L'ajout de la sitagliptine au glimépiride et à la metformine a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une augmentation modeste du poids corporel (+1,1 kg) par rapport à ceux ayant reçu le placebo.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et un agoniste PPAR γ

Une étude contrôlée par placebo de 26 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'association de pioglitazone et de metformine. L'ajout de sitagliptine à la pioglitazone et à la metformine a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. La variation du poids corporel par rapport à l'inclusion était similaire chez les patients traités par Sitagliptine et ceux recevant le placebo. L'incidence de l'hypoglycémie était également similaire chez les patients traités par la sitagliptine et ceux traités au placebo.

Étude de la sitagliptine en association avec la metformine et l'insuline

Une étude contrôlée par placebo de 24 semaines a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'insuline (à une dose stable pendant au moins 10 semaines) avec ou sans metformine (au moins 1500 mg). Chez les patients prenant de l'insuline prémélangée, la dose quotidienne moyenne était de 70,9U/jour. Chez les patients prenant de l'insuline non prémélangée (intermédiaire/à action prolongée), la dose quotidienne moyenne était de 44,3U/jour.

Les données de 73 % des patients qui prenaient de la metformine sont présentées dans le tableau 2. L'ajout de sitagliptine à l'insuline a apporté des améliorations significatives des paramètres glycémiques. Il n'y avait pas de changement significatif par rapport à l'inclusion dans le poids corporel dans l'un ou l'autre groupe.

Tableau 2 : Résultats de l'HbA1c dans les études d'association contrôlées par placebo de la sitagliptine et de la metformine*

Étude	Niveau de référence HbA1c (%)	Variation moyenne de HbA de base 1c (%)	Variation moyenne des taux d'HbA1c par rapport au placebo(%) (IC à 95 %)
Ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour à un traitement continu de la metformine (N=453)	8,0	-0,7 †	-0,7 ^{†,‡} (-0,8; -0,5)
Ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour à un traitement en cours par l'association glimépiride + metformine % (N=115)	8,3	-0,6 †	-0,9 ^{†,‡} (-1,1; -0,7)
Ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour à un Traitement en cours par l'association pioglitazone + metformine ¶ (N=152)	8,8	-1,2 †	-0,7 ^{†,‡} (-1,0;-0,5)
Ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour à un traitement en cours par l'association insuline + metformine % (N=223)	8,7	-0,7 §	-0,5 ^{§,‡} (-0,7; -0,4)
Thérapie initiale (deux fois par jour)% : Sitagliptine 50 mg + metformine 500 mg (N=183)	8,8	-1,4 †	-1,6 ^{†,‡} (-1,8; -1,3)

Thérapie initiale (deux par jour) [§] : Sitagliptine 50 mg + metformine 1 000 mg (N=178)	8,8	-1,9 [†]	-2,1 ^{†,‡} (-2,3;-1,8)
---	-----	-------------------	--

* Tous les patients traités Population (une analyse d'intention de traiter).

[†] moyenne des moindres carrés signifiant ajustée pour l'état du traitement antihyperglycémique antérieur et la valeur de base.

[‡] p < 0,001 par rapport au placebo ou au placebo + traitement combiné.

% HbA_{1c} (%) à la semaine 24.

¶ HbA_{1c} (%) à la semaine 26.

§ Les moyennes des moindres carrés sont ajustés pour l'utilisation de l'insuline à la visite 1 (pré-mélangé vs non pré-mélangé [intermédiaire- ou à action prolongée]), et la valeur de référence."

Dans une étude de 52 semaines, comparant l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de sitagliptine 100 mg une fois par jour ou de glipizide (un sulfamide hypoglycémiant) chez des patients présentant un contrôle glycémique inadéquat sur la metformine en monothérapie, la sitagliptine était similaire au glipizide pour réduire l'HbA_{1c} (-0,7 % de variation moyenne). Par rapport à la semaine 52, avec une HbA_{1c} initiale d'environ 7,5 % dans les deux groupes). La dose moyenne de glipizide utilisée dans le groupe de comparateur était de 10 mg par jour, avec environ 40 % des patients nécessitant une dose de glipizide de ≤ 5 mg / jour tout au long de l'étude. Cependant, plus de patients du groupe sitagliptine ont arrêté en raison d'un manque d'efficacité que dans le groupe glipizide. Les patients traités par la sitagliptine ont présenté une diminution moyenne significative du poids corporel par rapport à l'inclusion (-1,5 kg) par rapport à un gain de poids significatif chez les patients ayant reçu du glipizide (+1,1 kg). Dans cette étude, le rapport proinsuline/insuline, marqueur de l'efficacité de la synthèse et de la libération de l'insuline, s'est amélioré avec la sitagliptine et s'est détérioré avec le traitement au glipizide. L'incidence de l'hypoglycémie dans le groupe sitagliptine (4,9 %) était significativement inférieure à celle du groupe glipizide (32,0 %).

Une étude contrôlée par placebo de 24 semaines portant sur 660 patients a été conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la sitagliptine (100 mg une fois par jour) ajoutée à l'insuline glargine avec ou sans metformine (au moins 1 500 mg) pendant l'intensification de l'insulinothérapie. Parmi les patients prenant de la metformine, l'HbA_{1c} initiale était de 8,70 % et la dose initiale d'insuline était de 37 UI / jour. Les patients devaient ajuster leurs dose d'insuline glargine en fonction des valeurs de glycémie à jeun au bout des doigts. Chez les patients prenant de la metformine, à la semaine 24, l'augmentation de la dose quotidienne d'insuline était de 19 UI / jour chez les patients traités par sitagliptine et de 24 UI / jour chez les patients traités par placebo. La réduction de l'HbA_{1c} pour les patients traités par sitagliptine, la metformine et l'insuline était de -1,35 % contre -0,90 % pour les patients traités par placebo, la metformine et l'insuline, soit une différence de -0,45 % [IC à 95 % : -0,62, -0,29]. L'incidence de l'hypoglycémie était de 24,9 % chez les patients traités par la sitagliptine, la metformine et l'insuline et de 37,8 % chez les patients traités par placebo, metformine et insuline. La différence était principalement

due à un pourcentage plus élevé de patients du groupe placebo présentant 3 épisodes ou plus d'hypoglycémie (9,1 contre 19,8 %). Il n'y avait aucune différence dans l'incidence de l'hypoglycémie sévère.

Metformine

Mécanisme d'action

La metformine est un biguanide aux effets antihyperglycémiant, abaissant à la fois la glycémie basale et postprandiale. Il ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne produit donc pas d'hypoglycémie.

La metformine peut agir par trois mécanismes :

- par réduction de la production hépatique de glucose par inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse
- dans les muscles, en augmentant modestement la sensibilité à l'insuline, en améliorant l'absorption et l'utilisation du glucose périphérique
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. La metformine augmente la capacité de transport de types spécifiques de transporteurs membranaires de glucose (GLUT-1 et GLUT-4).

Efficacité clinique et innocuité

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme des lipides. Cela a été démontré à des doses thérapeutiques dans des études cliniques contrôlées, à moyen ou à long terme: la metformine réduit les taux de cholestérol total, de LDLc et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée (UKPDS) a établi le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie dans le diabète de type 2. L'analyse des résultats pour les patients en surpoids traités par la metformine après l'échec du régime alimentaire seul a montré:

- une réduction significative du risque absolu de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 événements/1000 patients-années) par rapport à l'alimentation seule (43,3 événements/1000 patients-années), ($p = 0,0023$), et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiant ou insuline (40,1 événements/1 000 patients-années), ($p = 0,0034$).
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements/1000 patients-années, régime alimentaire seul 12,7 événements/1 000 patients-années, $p=0,017$
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements/1000 patients-années versus régime alimentaire seul 20,6 événements/1 000 patients-années, ($p=0,011$), et par rapport aux groupes combinés recevant une monothérapie par sulfamides hypoglycémiant ou insuline 18,9 événements/1 000 patients-années ($p=0,021$).

- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements/1000 années-patients, régime alimentaire seul 18 événements/1000 années-patients, ($p = 0,01$).

L'étude TECOS était une étude randomisée chez 14 671 patients de la population en intention de traiter avec une HbA1c de $\geq 6,5$ à $8,0$ % atteints d'une maladie cardiovasculaire établie qui ont reçu de la sitagliptine (7332) 100mg par jour (ou 50 mg par jour si le eGFR de base était ≥ 30 et < 50 mL/min/1,73 m³) ou un placebo (7 339) ajouté aux soins habituels ciblant les normes régionales pour l'HbA1c et les facteurs de risque d'une maladie cardiovasculaire. Les patients avec un eGFR < 30 mL/min/1,73 m³ ne devaient pas être inclus dans l'étude. La population de l'étude comprenait 2004 patients âgés de ≥ 75 ans et 3 324 patients atteints d'insuffisance rénale (eGFR < 60 mL/min/1,73 m³).

Au cours de l'étude, la différence moyenne globale estimée (SD) de l'HbA1c entre les groupes sitagliptine et placebo étaient de $0,29$ % ($0,01$), 95 % IC ($-0,32$; $-0,27$) ; $p < 0,001$.

Le critère d'évaluation cardiovasculaire principal était un composite de la première occurrence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel, d'accident vasculaire cérébral non mortel ou d'hospitalisation pour angine instable. Les critères d'évaluation cardiovasculaires secondaires comprenaient la première occurrence de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde non mortel ou d'accident vasculaire cérébral non mortel ; première occurrence des composants individuels du composite primaire; mortalité toutes causes confondues; et les admissions à l'hôpital pour insuffisance cardiaque congestive.

Après un suivi médian de 3 ans, la sitagliptine, lorsqu'elle était ajoutée aux soins habituels, n'augmentait pas le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs ou le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport aux soins habituels sans sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 (tableau 3).

Tableau 3 : Taux de résultats cardiovasculaires composites et principaux critères de jugement secondaires

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Ratio Hasard (IC à 95 %)	p- valeur*
	N (%)	Incidence taux par 100 patient- années*	N (%)	Incidence taux par 100 patient- années*		
Analyse dans la population en intention de se traiter						
Nombre de patients	7.332		7.339			
Critère Composite primaire						
(Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel ou hospitalisation pour angine instable)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Critère Composite secondaire						
	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001

(Décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel)						
Critère de jugement secondaire						
Décès cardiovasculaire	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89-1,19)	0,711
Tous les infarctus du myocarde (Mortelle et non mortel)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Tous les accidents vasculaires cérébraux (mortels et non mortels)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalisation pour instable angine	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Décès de toute cause	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Le taux d'incidence pour 100 patients-années est calculé à $100 \times (\text{nombre total de patients présentant } \geq 1 \text{ événement au cours de la période d'exposition admissible par nombre total de patients-années de suivi})$.

† Basé sur un modèle de Cox stratifié par région. Pour les paramètres composites, les valeurs de p correspondent à un test de non-infériorité visant à démontrer que le hazard ratio est inférieur à 1,3. Pour tous les autres points, les valeurs de p correspondent à un des différences de les taux de risque.

‡ L'analyse des hospitalisations pour insuffisance cardiaque a été ajustée pour tenir compte des antécédents d'insuffisance cardiaque au départ.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec GVIA-M dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le diabète sucré de type 2 (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

L'innocuité et l'efficacité de l'ajout de sitagliptine chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans atteints de diabète de type 2 et d'un contrôle glycémique inadéquat de la metformine avec ou sans insuline ont été évaluées dans deux études sur une période de 54 semaines. L'ajout de sitagliptine (administré sous forme de sitagliptine + metformine ou de sitagliptine + metformine à libération prolongée (XR)) a été comparé à l'ajout d'un placebo à la metformine ou à la metformine XR.

Alors que la supériorité de l'HbA_{1c} une réduction a été démontrée pour la sitagliptine + metformine / Sitagliptine + metformine XR par rapport à la metformine à la semaine 20 dans l'analyse groupée de ces deux études, les résultats d'études individuelles étaient incohérentes. De plus, une plus grande efficacité pour la sitagliptine + metformine / sitagliptine + metformine XR par rapport à la metformine n'a pas été observée à la semaine 54. Par conséquent, GVIA-M ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans en raison d'une efficacité insuffisante (voir rubrique 4.2 pour plus d'informations sur l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

GVIA-M

Une étude de bioéquivalence chez des sujets sains a démontré que les comprimés combinés GVIA-M (chlorhydrate de sitagliptine/metformine) sont bioéquivalents à la co-administration de phosphate de sitagliptine et de chlorhydrate de metformine sous forme de comprimés individuels.

Les déclarations suivantes reflètent les propriétés pharmacocinétiques des substances actives individuelles de GVIA-M.

Sitagliptine

Absorption

Après l'administration orale d'une dose de 100 mg à des sujets sains, la sitagliptine a été rapidement absorbée, avec des concentrations plasmatiques maximales (T_{max} médian) survenu entre 1 à 4 heures après la dose, l'ASC plasmique moyenne de la sitagliptine étant de $8,52 \mu M \times hr$, la C_{max} de 950 nM. La biodisponibilité absolue de la Sitagliptine est environ 87 %. Étant donné que la co-administration d'un repas riche en matières grasses avec de la sitagliptine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique, la sitagliptine peut être administrée avec ou sans nourriture.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a augmenté de manière proportionnelle à la dose. La proportionnalité par rapport à la dose de la C_{max} et de la $C_{24 \text{ heures}}$ n'a pas été établie (la C_{max} a augmenté plus que proportionnellement et la $C_{24 \text{ heures}}$ a augmenté moins que proportionnellement à la dose).

Distribution

Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre après une dose intraveineuse unique de 100 mg de sitagliptine à des sujets sains est d'environ 198 litres. La fraction de sitagliptine liée de manière réversible aux protéines plasmatiques est faible (38 %).

Biotransformation

La sitagliptine est principalement éliminée inchangée dans l'urine et le métabolisme est une voie mineure. Environ 79 % de la sitagliptine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C] sitagliptine, environ 16 % de la radioactivité ont été excrétée sous forme de métabolites de la sitagliptine. Six métabolites ont été détectés à l'état de traces et ne devraient pas contribuer à l'activité inhibitrice plasmatique de la DPP-4 de la sitagliptine.

Des études *In vitro* ont indiqué que l'enzyme principale responsable du métabolisme limité de la sitagliptine était le CYP3A4, avec contribution du CYP2C8.

Les données *In vitro* ont montré que la sitagliptine n'est pas un inhibiteur des isoenzymes du cytochrome CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ou 2B6, et n'est pas un inducteur du CYP3A4 et du CYP1A2.

Élimination

Après administration d'une dose orale de [¹⁴C] sitagliptine à des sujets sains, environ 100 % de la radioactivité administrée a été éliminée dans les fèces (13 %) ou dans l'urine (87 %) dans la semaine suivant l'administration. La t_{1/2} apparente terminale après une dose orale de 100 mg de sitagliptine était d'environ 12,4 heures. La sitagliptine ne s'accumule que très peu avec plusieurs doses. La clairance rénale était d'environ 350 mL/min.

L'élimination de la sitagliptine se produit principalement par excrétion rénale et implique une sécrétion tubulaire active. La sitagliptine est un substrat pour le Transporteur d'anions organiques humains 3 (hOAT-3), qui peut être impliqué dans son élimination rénale. La pertinence clinique de l'hOAT-3 dans le transport de la sitagliptine n'a pas été établie. La sitagliptine est également un substrat de la P-glycoprotéine, qui peut également être impliquée dans la médiation dans son élimination rénale. Cependant, la ciclosporine, un inhibiteur de la P-glycoprotéine, n'a pas réduit la clairance rénale de la sitagliptine. La sitagliptine n'est pas un substrat pour le Transporteur de cations organiques OCT2 ou du système Transporteur d'anions organiques OAT1 ou des Transporteurs PEPT1/2. *In vitro*, la sitagliptine n'a pas inhibé le système Transporteur d'anions organiques OAT3 (IC₅₀ = 160 µM) ou le transport médié par la p-glycoprotéine (jusqu'à 250 µM) à des concentrations plasmatiques pertinentes sur le plan thérapeutique. Dans une étude Clinique, la sitagliptine a eu un faible effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine, ce qui indique que la sitagliptine peut être un inhibiteur léger de la P-glycoprotéine.

Caractéristiques chez la population particulière

La pharmacocinétique de la sitagliptine était généralement similaire chez les sujets sains et chez les patients atteints de diabète de type 2.

Insuffisance rénale

Une étude ouverte à dose unique a été menée pour évaluer la pharmacocinétique d'une dose réduite de sitagliptine (50 mg) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique par rapport aux sujets témoins sains normaux. L'étude comprenait des patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, ainsi que des patients ayant une insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse. En outre, les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la sitagliptine chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (y compris l'IRT) ont été évalués à l'aide d'analyses pharmacocinétiques de population.

Par rapport aux sujets témoins sains normaux, l'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée d'environ 1,2 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (GFR ≥ 60 à < 90 mL / min) et de 1,6 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (GFR ≥ 45 à < 60 mL / min). Parce que des augmentations de cette ampleur ne sont pas cliniquement pertinentes, l'ajustement posologique chez ces patients n'est pas nécessaire.

L'ASC plasmatique de la sitagliptine a été augmentée d'environ 2 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFG ≥ 30 à < 45 mL / min) et d'environ 4 fois chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL / min), y compris les patients atteints d'IRT sous hémodialyse. La sitagliptine a été légèrement éliminée par hémodialyse (13,5 % sur une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures commençant 4 heures après la dose).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique pour la sitagliptine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh ≤ 9). Il n'y a pas d'expérience clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9). Cependant, étant donné que la sitagliptine est principalement éliminée par voie rénale, l'insuffisance hépatique sévère ne devrait pas affecter la pharmacocinétique de la sitagliptine.

Personnes Âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'âge n'a pas eu d'impact cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II. Les sujets âgés (65 à 80 ans) avaient des concentrations plasmatiques de sitagliptine environ 19 % plus élevées que les sujets plus jeunes.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la sitagliptine (dose unique de 50 mg, 100 mg ou 200 mg) a été étudiée chez des patients pédiatriques (âgés de 10 à 17 ans) atteints de diabète de type 2. Dans cette population, l'ASC ajustée à la dose de sitagliptine dans le plasma était d'environ 18 % inférieure à celle des patients adultes atteints de diabète de type 2 pour une dose de 100 mg. Aucune étude avec la sitagliptine n'a été réalisée chez des patients pédiatriques âgés $<$ de 10 ans.

Autres groupes de patients

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe, de la race ou de l'indice de masse corporelle (IMC). Ces caractéristiques n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la sitagliptine sur la base d'une analyse composite des données pharmacocinétiques de phase I et d'une analyse pharmacocinétique de population des données de phase I et de phase II.

Metformine

Absorption

Après une dose orale de metformine, le T_{max} est atteint en 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimés de metformine de 500 mg est d'environ 50 à 60 % chez les sujets sains. Après une dose orale, la fraction non absorbée récupérée dans les fèces est de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine semble être non linéaire. Aux doses de metformine et aux schémas posologiques habituelles, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans un délai de 24 à 48 heures et elles sont généralement inférieures à 1 $\mu\text{g/mL}$. Dans les essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'excédait pas 5 $\mu\text{g/mL}$, même à des doses maximales.

La nourriture diminue et retarde légèrement l'absorption de la metformine. Après l'administration d'une dose de 850 mg, une concentration plasmatique maximale inférieure de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC et une prolongation de 35 minutes du temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale ont été observées. La pertinence clinique de cette diminution est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît à peu près au même moment. Les globules rouges représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume de distribution (Vd) moyen variait entre 63 et 276 L.

Biotransformation

La metformine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Aucun métabolite n'a été identifié chez l'Homme.

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 mL/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après une dose orale, la demi-vie d'élimination terminale apparente est d'environ 6,5 heures. Lorsque la fonction rénale est altérée, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine et donc la demi-vie d'élimination est prolongée, entraînant une augmentation des taux de metformine dans le plasma.

5.3 Données de sécurité précliniques

Aucune étude animale n'a été menée avec GVIA-M.

Dans les études de 16 semaines dans lesquelles les chiens ont été traités avec de la metformine seule ou une combinaison de metformine et de sitagliptine, aucune toxicité supplémentaire n'a été observée de la combinaison. La dose sans effet observe (DSEO) dans ces études représentait environ 6 fois l'exposition humaine à la sitagliptine et d'environ 2,5 fois à la metformine.

Les données suivantes sont les résultats d'études réalisées individuellement avec la sitagliptine ou la metformine.

Sitagliptine

Une toxicité rénale et hépatique a été observée chez les rongeurs à des valeurs d'exposition systémique 58 fois supérieures au niveau d'exposition humaine, tandis que la dose sans effet a été trouvée à 19 fois supérieures au niveau d'exposition humaine. Des anomalies des incisives ont été observées chez le rat à des niveaux d'exposition correspondant à 67 fois supérieurs au niveau d'exposition clinique; la dose sans effet pour cette constatation était 58 fois supérieure à celle de l'étude de 14 semaines chez le rat. La pertinence de ces résultats pour les humains est inconnue. Des signes physiques transitoires liés au traitement, dont certains sont évocateurs de neurotoxicité, tels que la respiration bouche ouverte, la salivation, les vomissements mousseux blancs, l'ataxie, les tremblements, la diminution de l'activité et / ou la posture voûtée ont été observés chez les chiens à des niveaux d'exposition environ 23 fois supérieurs au niveau d'exposition clinique. En outre, une dégénérescence musculaire squelettique très légère à légère, a également été observée en histologie à des doses entraînant des niveaux d'exposition systémique d'environ 23 fois le niveau d'exposition humaine. Une dose sans effet pour ces résultats a été trouvée à une exposition 6 fois supérieure au niveau d'exposition clinique.

Il n'a pas été démontré que la sitagliptine était génotoxique dans les études précliniques. La sitagliptine n'était pas cancérogène chez la souris. Chez le rat, il y avait une incidence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatiques à des niveaux d'exposition systémique 58 fois supérieurs au niveau d'exposition humaine. Comme il a été démontré que l'hépatotoxicité était en corrélation avec l'induction de la néoplasie hépatique chez le rat, cette incidence accrue de tumeurs hépatiques chez le rat était probablement secondaire à une toxicité hépatique chronique à cette dose élevée. En raison de la marge de sécurité élevée (19 fois à ce niveau sans effet), ces changements néoplasiques ne sont pas considérés comme pertinents pour la situation chez l'homme.

Aucun effet lié au traitement sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles ayant reçu de la sitagliptine avant et pendant l'accouplement.

Dans une étude de développement pré/postnatal réalisée chez le rat, la sitagliptine n'a montré aucun effet indésirable.

Les études de toxicité pour la reproduction ont montré une légère augmentation liée au traitement de l'incidence des malformations costales des fœtus (côtes absentes, hypoplasiques ou ondulées) chez la progéniture de rats à des niveaux d'exposition systémique supérieurs à 29 fois les niveaux d'exposition humaine. La toxicité maternelle a été observée chez les lapins à plus de 29 fois les niveaux d'exposition humaine. En raison des marges de sécurité élevées, ces résultats ne suggèrent pas de risque pertinent pour la reproduction humaine. La sitagliptine est sécrétée en quantités considérables dans le lait des rates en lactation (rapport lait/plasma : 4:1).

Metformine

Les données précliniques pour la metformine ne révèlent aucun danger particulier pour l'Homme sur la base d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogène, de toxicité pour la reproduction.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimés

Povidone (PVP K-30)
Hyromellose (Pharmacoat 606)
Lauryl Sulfate de Sodium
Stearate de Magnésium

Film-coating

Hyromellose (Pharmacoat 606)
Talc
Dioxyde de titane
Polyéthylène glycol 6000, flocons
Povidone (PVP K-30)
Colorant, Sicopharm jaune (oxyde de fer)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu du contenant

Plaquettes thermoformées Alu/Alu

Tailles d'emballage de :56 (8x7)

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament ou déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genix Pharma (Pvt) Ltd. Pakistan
44, 45b, Korangi Creek Road, Karachi. Pakistan
UAN: +92-21-111-10-10-11
Télécopie : +92-21-111-10-10-22
Web : www.genixpharma.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

073686

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10 Janvier, 2013

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Novembre 2022

11. DOSIMÉTRIE

Sans objet

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DE PRODUITS
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet

CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ordonnance medicale