

1.3 Product Information

1.3.1 Le résumé des caractéristiques du produit

1. Produit

Vildagliptin et Metformine Chlorhydrate 50mg/1000mg Comprimés (**VILDANOVA PLUS - 50/1000**)

2. Composition:

Chaque comprimé pelliculé contient :

Vildagliptine.....50 mg

Metformine Chlorhydrate BP.....1000 mg

Colorants: Titane Dioxyde BP, Fer Jaune Oxyde

3. Forme Pharmaceutique

Comprimé pelliculé.

4. Données Cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

VILDANOVA PLUS est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 :

VILDANOVA PLUS est indiqué dans le traitement des patients adultes dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

VILDANOVA PLUS est indiqué en association avec un sulfamide hypoglycémiant (i.e. trithérapie) comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

VILDANOVA PLUS est indiqué en trithérapie avec de l'insuline comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes lorsque l'insuline à dose stable et la metformine seule ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes dont la fonction rénale est normale (DFG \geq 90 mL/min)

La posologie du traitement antidiabétique par VILDANOVA PLUS doit être individualisée en fonction du traitement en cours, de l'efficacité et de la tolérance tout en ne dépassant pas la dose quotidienne maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine. VILDANOVA PLUS peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre dans la soirée.

Pour les patients insuffisamment contrôlés à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie.

La dose initiale de VILDANOVA PLUS doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) plus la dose de metformine déjà administrée.

Pour les patients passant de la co-administration en comprimés séparés de vildagliptine et metformine à VILDANOVA PLUS :

Ce dernier doit être initié à la dose de vildagliptine et de metformine déjà administrée.

Pour les patients insuffisamment contrôlés par l'association metformine avec un sulfamide dxhypoglycémiant :

Les doses de VILDANOVA PLUS doivent fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg en dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà administrée. Quand VILDANOVA PLUS est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

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

La dose de VILDANOVA PLUS doit fournir 50 mg de vildagliptine deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne total) et la dose de metformine similaire à la dose déjà administrée.

La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant VILDANOVA PLUS doit être surveillée régulièrement.

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.

La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.

Si aucun dosage adéquat de l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Vildagliptine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisage selon la détérioration de la fonction rénale.	Aucune adaptation posologique.

45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	
< 30	La metformine est contre-indiquée	

Insuffisance hépatique

VILDANOVA PLUS ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieur à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN).

Population pédiatriques

VILDANOVA PLUS ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité de l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale

La prise de VILDANOVA PLUS pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active et à l'un des excipients utilisés sous forme galénique.

Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique)

- Précoma diabétique ;
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).

Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :

- déshydratation,
- infection grave,
- choc,
- administration intravasculaire de produits de contraste iodés.

Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :

- insuffisance cardiaque ou respiratoire,
- infarctus du myocarde récent,
- choc ;
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme ;
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

VILDANOVA PLUS ne remplace pas l'insuline chez les patients insulinodépendants et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1.

Acidose lactique

L'acidose lactique, une complication métabolique très rare, mais grave, survient le plus souvent lors d'une dégradation aiguë de la fonction rénale, d'une maladie cardio-respiratoire ou d'une septicémie. Une accumulation de metformine se produit en cas de dégradation aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique.

En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements sévères, fièvre ou diminution de l'apport en liquides), la metformine doit être temporairement arrêtée et il est recommandé de contacter un professionnel de la santé.

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique.

Les patients et/ou leurs soignants doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. En cas de symptômes évocateurs, le patient doit arrêter la prise de metformine et immédiatement consulter un médecin. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin ($< 7,35$), une augmentation du taux de lactates plasmatiques (> 5 mmol/L) ainsi qu'une augmentation du trou anionique et du rapport lactate/pyruvate.

Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 mL/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieur à 3 fois la LSN, ne doivent pas être traités par VILDANOVA PLUS.

Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par VILDANOVA PLUS afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par VILDANOVA PLUS à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats et une

surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le traitement par VILDANOVA PLUS. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter VILDANOVA PLUS.

Un traitement par VILDANOVA PLUS ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par VILDANOVA PLUS et d'une normalisation du bilan hépatique.

Lésions cutanées

Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie. Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. En outre, depuis la commercialisation, des cas de lésions cutanées bulleuses et desquamantes ont été rapportés.

Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandé lors des soins habituels chez un patient diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë.

En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine doit être arrêtée ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être ré-administrée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie

Les sulfamides hypoglycémiant sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant de la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Intervention chirurgicale

La metformine doit être interrompue au moment de l'intervention chirurgicale sous anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne peut être repris que 48 heures au moins après l'intervention ou la reprise de l'alimentation orale, et à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

VILDANOVA PLUS 50 mg/1000 mg, comprimé pelliculé contient de la maltodextrine

Les patients présentant une malabsorption rare du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine. Seules sont disponibles les informations suivantes pour chacune des substances actives séparément.

Vildagliptine

La vildagliptine a un faible potentiel d'interactions médicamenteuses. La vildagliptine n'est ni un substrat, ni un inhibiteur, ni un inducteur des enzymes du cytochrome P 450 (CYP450). De ce fait, elle est peu susceptible d'interagir avec des substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

Les résultats des essais cliniques menés avec les antidiabétiques oraux pioglitazone, metformine et glibenclamide en association avec la vildagliptine n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes dans la population cible.

Des études d'interactions médicamenteuses avec la digoxine (substrat de la glycoprotéine-P) et la warfarine (substrat du CYP2C9) chez des sujets sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes après une administration concomitante de vildagliptine.

Des études d'interactions médicamenteuses ont été menées chez des sujets sains avec l'amlodipine, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études, aucune interaction pharmacocinétiques cliniquement pertinente n'a été observée après une administration concomitante de vildagliptine.

Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.

Association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le risque d'angioedème peut être augmenté chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Comme pour d'autres antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être diminué par certaines substances actives, notamment par les diurétiques thiazidiques, les corticoïdes, les hormones thyroïdiennes et les sympathomimétiques.

Metformine

Utilisations concomitantes déconseillées

Alcool

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

Produits de contraste iodés

La metformine doit être arrêtée avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être reprise qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable.

Substances actives cationiques

Les substances actives cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire communs et ainsi retarder l'élimination de la metformine, ce qui pourrait augmenter le risque d'acidose lactique. Une étude menée chez des volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à la dose de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique à la metformine (ASC) de 50 %. Par conséquent, une surveillance étroite du contrôle glycémique, une adaptation de la dose dans l'intervalle posologique recommandé et des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Certains médicaments peuvent altérer la fonction rénale, augmentant ainsi le risque d'acidose lactique, par exemple les AINS, y compris les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase II (COX), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse. Lors de l'introduction ou de l'utilisation de tels médicaments en association avec la metformine, une surveillance étroite de la fonction rénale est nécessaire.

Les glucocorticoïdes, les bêta-2 agonistes et les diurétiques ont une activité hyperglycémiant intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement. Si nécessaire, la posologie de VILDANOVA PLUS peut être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) peuvent entraîner une baisse de la glycémie. Si nécessaire, la posologie de l'antidiabétique peut être adaptée au cours du traitement par l'autre médicament et après son arrêt.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine chez la femme enceinte. Pour la vildagliptine, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées. Pour la metformine, des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Des études effectuées chez l'animal avec la vildagliptine et la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais des effets foetotoxiques ont été observés à des doses maternotoxiques. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. VILDANOVA PLUS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de la vildagliptine et la metformine dans le lait. On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel, mais la metformine y est excrétée en faibles quantités. En raison à la fois du risque potentiel d'hypoglycémie chez le nouveau-né lié à la metformine et de l'absence de données chez l'homme avec la vildagliptine, VILDANOVA PLUS ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients présentant des effets indésirables à type de sensations vertigineuses doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine. Cependant, la bioéquivalence de l'association avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée. Les données présentées ci-

après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine.

Résumé du profil de sécurité

La majorité des effets indésirables étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne.

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT $\geq 3 \times$ LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère.

De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un IEC. La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en monothérapie et en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 5 sont basés sur les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible en Europe. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine par rapport aux patients recevant le placebo plus la metformine dans les études en double aveugle (n = 208)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements, Céphalées, Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
Affectations gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés avec 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine, aucune sortie d'essai due à des effets indésirables n'a été observée ni dans le

groupe traité par 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine ni dans le groupe traité par le placebo en association avec la metformine.

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1 % chez les patients recevant de la vildagliptine en association avec la metformine (fréquents) et de 0,4 % chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine (peu fréquents). Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans les essais cliniques, aucune variation du poids n'a été observée par rapport aux valeurs initiales lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés à la metformine (+0,2 kg et -1,0 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études cliniques d'une durée de 2 ans ou plus chez des patients traités par l'association vildagliptine et metformine.

Association avec un sulfamide hypoglycémiant

Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (n = 157)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, tremblements
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	
Fréquent	Hyperhidrose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Asthénie

Description des effets indésirables sélectionnés

Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride versus 0,6 % dans le groupe placebo + metformine + glimépiride.

L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1 % pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride *versus* 1,9 % pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine.

À la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+0,6 kg dans le groupe vildagliptine et -0,1 kg dans le groupe placebo).

Association avec de l'insuline

Tableau 3 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en doubleaveugle (n = 371)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de la glycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalées, frissons
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, reflux gastro-oesophagien

Peu fréquent	Diarrhées, flatulence
--------------	-----------------------

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3 % dans le groupe vildagliptine et aucune dans le groupe placebo. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0 % dans le groupe vildagliptine versus 16,4 % dans le groupe placebo). Deux patients ont rapporté des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo.

À la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

À la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

Informations supplémentaires sur chacune des substances actives de l'association fixe

Vildagliptine

Tableau 4 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1 855)

Infections et infestations	
Très rare	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	(Edèmes périphériques
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais contrôlés en monothérapie, l'incidence globale des sorties d'essai pour effets indésirables n'a pas été plus élevée chez les patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine (0,3 %) en comparaison à ceux ayant reçu le placebo (0,6 %) ou les comparateurs (0,5 %).

Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 sur 1 082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé.

Dans les essais cliniques, aucune variation de poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée pour 100 mg par jour de vildagliptine administrés en monothérapie (-0,3 kg et -1,3 kg respectivement pour la vildagliptine et le placebo).

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études d'une durée jusqu'à 2 ans chez des patients traités par la vildagliptine en monothérapie.

Metformine

Tableau 5 Effets indésirables de la metformine

Infections et infestations	
Très rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et acidose lactique*
Affections du système nerveux	
fréquent	Goût métallique
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit
Affections hépatobiliaires	
Très rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire
*Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques a été très rarement observée chez des patients recevant un traitement au long cours par la metformine. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégalo-blastique.	
**Des cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite qui se sont résolus après l'arrêt de la metformine ont été rapportés.	

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont survenus le plus fréquemment lors de l'instauration du traitement et se sont résolus spontanément dans la plupart des cas. Afin de les éviter, il est recommandé que la metformine soit prise en 2 doses quotidiennes pendant ou après le repas. Une augmentation progressive de la dose peut également améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Données après commercialisation

Tableau 6 Effets indésirables après commercialisation

Affections gastro-intestinales	
Fréquence indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	Hépatite (réversible après arrêt du médicament) Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquence indéterminée	Myalgie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquence indéterminée	Urticaire Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

4.8 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage par l'association fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine.

Vildagliptine

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Symptômes

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage avec la vildagliptine proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris de la vildagliptine pendant 10 jours. À la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés ainsi que des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'oedèmes et d'augmentation transitoire des taux de lipases. À la dose de 600 mg, un sujet a développé un oedème des pieds et des mains et des élévations des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'ASAT, de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un oedème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

Metformine

Symptômes

Un surdosage important de metformine (ou la prise de metformine avec un risque concomitant d'acidose lactique) peut entraîner une acidose lactique, qui constitue une urgence médicale et doit être traitée en milieu hospitalier.

Prise en charge

La méthode la plus efficace pour éliminer la metformine est l'hémodialyse. Cependant, la vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse bien que le principal métabolite d'hydrolyse (LAY 151) puisse l'être. Une prise en charge symptomatique est recommandée.

5. Propriétés Pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Médicaments utilisés en cas de diabète, associations d'hypoglycémiants oraux, code ATC : A10BD08.

Mécanisme d'action

VILDANOVA PLUS associe deux antidiabétiques ayant des mécanismes d'action complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 : la vildagliptine, qui amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans, et le chlorhydrate de metformine, qui appartient à la classe des biguanides.

La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans. La metformine agit principalement en diminuant la production endogène hépatique de glucose.

Effets pharmacodynamiques

Vildagliptine

La vildagliptine agit principalement en inhibant la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 et GIP.

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, la vildagliptine améliore la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Chez des patients présentant un diabète de type 2, le traitement par 50-100 mg par jour de vildagliptine a amélioré de manière significative les marqueurs de la fonction cellulaire bêta, notamment l'indice HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment*- β), le rapport proinsuline/insuline et les mesures de la sensibilité des cellules bêta après un repas test avec prélèvements répétés. Chez des sujets non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et ne diminue pas la glycémie.

En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante.

En cas d'hyperglycémie, cette amélioration de l'augmentation du rapport insuline/glucagon due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et post-prandiale, ce qui fait baisser la glycémie.

Une augmentation des taux de GLP-1 est connue pour retarder la vidange gastrique ; cet effet n'est pas observé avec la vildagliptine.

Metformine

La metformine est un biguanide possédant des effets antihyperglycémiques, réduisant la glycémie basale et postprandiale. Elle ne stimule pas la sécrétion d'insuline, et par conséquent ne provoque pas d'hypoglycémie ni de prise de poids.

La metformine pourrait exercer son effet hypoglycémiant par l'intermédiaire de trois mécanismes:

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse
- au niveau musculaire, en augmentant de façon modeste la sensibilité à l'insuline, favorisant la captation et l'utilisation périphérique du glucose;
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

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

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a des effets favorables sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à doses thérapeutiques au cours d'études contrôlées à moyen ou long terme: la metformine réduit les taux sériques de cholestérol total, de LDL cholestérol et de triglycérides.

L'étude prospective randomisée UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) a permis d'établir le bénéfice à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez des patients adultes présentant un diabète de type 2. L'analyse des résultats chez des patients en surcharge pondérale, traités par la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré:

- une réduction significative du risque absolu de tout type de complication liée au diabète dans le groupe metformine (29,8 évènements pour 1 000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 évènements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémisants et insuline (40,1 évènements pour 1 000 années-patients), $p = 0,0034$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète: metformine 7,5 évènements pour 1 000 années-patients, régime seul 12,7 évènements pour 1 000 années-patients, $p = 0,017$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale: metformine 13,5 évènements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 évènements pour 1 000 années-patients ($p = 0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémisants et insuline 18,9 évènements pour 1 000 années-patients ($p = 0,021$);
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: metformine 11 évènements pour 1 000 années-patients, régime seul 18 évènements pour 1 000 années-patients ($p = 0,01$).

Efficacité et sécurité clinique

La vildagliptine administrée en traitement adjuvant chez des patients dont le contrôle glycémique n'était pas satisfaisant malgré un traitement par la metformine en monothérapie a induit, après six mois de traitement, des réductions moyennes supplémentaires statistiquement significatives du taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo (différences intergroupes de -0,7 % à -1,1 % respectivement pour la vildagliptine 50 mg et 100 mg). Le pourcentage de patients ayant obtenu une diminution du taux d'HbA_{1c} $\geq 0,7$ % par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement significativement plus élevée dans les deux groupes recevant la vildagliptine plus la metformine (46 % et 60 % respectivement) que dans le groupe recevant la metformine plus le placebo (20 %).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la pioglitazone (30 mg une fois par jour) chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine (dose quotidienne moyenne: 2020 mg). Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4 %, les diminutions moyennes ont été de -0,9 % avec l'association vildagliptine et metformine et de -1,0 % avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de +1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine versus +0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg/jour – dose moyenne à 2 ans: 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose moyenne quotidienne: 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 7,3 %, les diminutions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,4 % avec l'association vildagliptine et metformine et de -0,5 % avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de -0,2 kg versus +1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7 %) que dans le groupe glimépiride (16,2 %). À la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA_{1c} était similaire aux valeurs initiales dans les deux groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.

Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne: 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg/jour). Après 1 an, les

réductions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,81 % avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4 %) et de -0,85 % avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,5 %); la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95 % - 0,11 – 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de +0,1 kg en comparaison à +1,4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d'HbA_{1c} a diminué de -1,82 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de -1,61 % avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de -1,36 % avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de -1,09 % avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,6 %. La diminution du taux d'HbA_{1c} chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} ≥ 10,0 % était plus importante.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine (≥ 1500 mg par jour) et du glimépiride (≥ 4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8 % était de -0,76 %.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou pré-mélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (n = 276) ou sans metformine concomitante (n = 173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8 % était -0,72 %. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne versus placebo de l'HbA_{1c} était de -0,63 % et -0,84 %, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4 % et 7,2 % dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (-0,7 kg).

Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA_{1c} quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (-0,5 % versus -0,2 %). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9 % versus 29,6 %).

Risque cardiovasculaires

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires adjudiqués de façon indépendante et prospective à partir de 37 études cliniques de phase III et IV en monothérapie et en association d'une durée allant jusqu'à plus de 2 ans (exposition moyenne de 50 semaines pour la vildagliptine et de 49 semaines pour les comparateurs), a été réalisée et a montré que le traitement par vildagliptine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport aux comparateurs. Le critère composite d'évaluation des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) adjudiqués comprenant infarctus aigu du myocarde,

accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire était similaire pour la vildagliptine et pour le groupe comparateur combinant comparateurs actifs et placebo [le risque ratio évalué selon Mantel-Haenszel (RR M-H) est de 0,82 (IC 95 % 0,61-1,11)]. Un EICM est survenu chez 83 des 9 599 (0,86 %) patients traités par la vildagliptine et chez 85 des 7 102 (1,20 %) patients traités par le comparateur. Une évaluation spécifique de chaque type d'EICM n'a pas montré d'augmentation du risque (RR M-H similaires). Une insuffisance cardiaque (IC) confirmée définie comme une IC nécessitant une hospitalisation ou la survenue d'un premier épisode d'IC a été déclarée chez 41 (0,43 %) patients traités par la vildagliptine et 32 (0,45 %) patients traités par le comparateur avec un RR M-H de 1,08 (IC 95 % 0,68-1,70).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la vildagliptine en association avec la metformine dans tous les sousgroupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Association fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine

Absorption

La bioéquivalence entre l'association à dose fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine aux trois dosages (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1000 mg) *versus* l'association libre de comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine aux doses correspondantes a été démontrée.

Les aliments ne modifient pas l'importance et la vitesse de l'absorption de la vildagliptine présente dans l'association fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans l'association fixe vildagliptine/chlorhydrate de metformine 50 mg/1000 mg sont diminuées lorsque le médicament est pris avec des aliments, avec une diminution de la C_{max} de 26 %, de l'ASC de 7 % et un allongement du T_{max} (2,0 à 4,0 heures).

Les informations ci-dessous concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de vildagliptine/ chlorhydrate de metformine.

Vildagliptine

Absorption

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heure. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures, mais ne modifient pas l'exposition globale (ASC). L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraîne une diminution de la C_{max} (19 %) par rapport à l'administration à jeun. Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

Distribution

La vildagliptine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (9,3 %) et la vildagliptine se distribue de façon égale entre le plasma et les érythrocytes. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après une administration intraveineuse (V_{ss}) est de 71 litres, ce qui suggère une distribution extravasculaire.

Biotransformation

Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme et il représente 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyanure, représentant 57 % de la dose, suivi par le produit d'hydrolyse de la fraction amide (4 % de la dose). La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude *in vivo* menée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du CYP450. Par conséquent, il est peu probable que la clairance métabolique de la vildagliptine soit affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs du CYP450. Les études *in vitro* ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450. Il est donc peu probable que la vildagliptine ait un effet sur la clairance métabolique en administration concomitante avec des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Élimination

Après administration orale de [14C] vildagliptine, environ 85 % de la dose est excrétée dans les urines et 15 % de la dose est retrouvée dans les fèces. Après administration orale, l'élimination rénale de la vildagliptine sous forme inchangée représente 23 % de la dose. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont respectivement de 41 et 13 L/h. Après administration intraveineuse la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

La C_{max} et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps (ASC) de la vildagliptine augmentent de façon à peu près proportionnelle à la dose dans l'intervalle de doses thérapeutiques.

Caractéristiques des populations particulières**Sexe**

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique de la vildagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes volontaires sains dans un large intervalle d'âges et d'indices de masse corporelle (IMC). L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par le sexe.

Âgé

Chez les sujets âgés sains (≥ 70 ans), l'exposition totale à la vildagliptine (100 mg une fois par jour) est augmentée de 32 %, avec une augmentation de 18 % du pic de concentration plasmatique par rapport aux sujets sains jeunes (18-40 ans). Toutefois ces modifications ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. L'inhibition de la DPP-4 par la vildagliptine n'est pas influencée par l'âge.

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (scores Child-Pugh A-C) aucune modification cliniquement significative de l'exposition à la vildagliptine (environ 30 % maximum) n'a été observée.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée (C_{max} 8-66 % ; ASC 32-134 %) et la clairance corporelle totale a été diminuée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale.

Groupe ethnique

Des données limitées suggèrent que l'origine ethnique n'a pas une influence majeure sur la pharmacocinétique de la vildagliptine.

Metformine**Absorption**

Après une administration par voie orale de metformine, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est atteinte après environ 2,5 heures. La biodisponibilité absolue d'un comprimé de metformine de 500 mg est d'environ 50 à 60 % chez le sujet sain. Après une administration orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces a été de 20 à 30 %.

Après une administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. Il semble que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine soit non linéaire. Aux doses et schémas posologiques usuels, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et restent généralement inférieures à 1 µg/mL. Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine (C_{max}) n'ont pas excédé 4 µg/mL même aux posologies maximales.

L'alimentation diminue et ralentit légèrement l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg, il a été observé une diminution du pic de concentration plasmatique de 40 %, une diminution de 25 % de l'ASC (aire sous la courbe), et un allongement de 35 minutes du délai nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques. La traduction clinique de la diminution de ces paramètres reste inconnue.

Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le volume de distribution moyen (V_d) est compris entre 63 et 276 litres.

Biotransformation

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

Élimination

La metformine est éliminée par excrétion rénale. La clairance rénale de la metformine est supérieure à 400 mL/min, ce qui indique que la metformine est éliminée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Après administration orale, la demi-vie apparente d'élimination terminale est d'environ 6,5 heures. En cas d'altération de la fonction rénale, la clairance rénale est réduite de manière proportionnelle à celle de la créatinine. Ce phénomène conduit à un allongement de la demivie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec les substances associées dans l'association vildagliptine/chlorhydrate de metformine. Aucune

nouvelle toxicité liée à l'association n'a été mise en évidence. Les données ci-après sont les résultats des études menées avec la vildagliptine ou avec la metformine séparément.

Vildagliptine

Des retards de la conduction intracardiaque ont été observés chez le chien avec une dose sans effet de 15 mg/kg (7 fois l'exposition chez l'homme basée sur la C_{max}).

Une accumulation pulmonaire de macrophages alvéolaires spumeux a été observée chez le rat et la souris. La dose sans effet a été de 25 mg/kg chez le rat (5 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'ASC) et de 750 mg/kg chez la souris (142 fois l'exposition chez l'homme).

Des symptômes gastro-intestinaux, notamment des selles molles, des selles muqueuses, des diarrhées, et à doses élevées, des selles sanglantes, ont été observés chez le chien. La dose sans effet n'a pas été établie.

La vildagliptine n'était pas mutagène dans les études de génotoxicité conventionnelles *in vitro* et *in vivo*.

Une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez le rat n'a pas mis en évidence d'effets délétères de la vildagliptine sur la fertilité, la capacité de reproduction ou le développement embryonnaire précoce. La toxicité embryo-foetale a été évaluée chez le rat et le lapin. Une incidence accrue de côtes ondulées a été observée chez le rat en association avec une diminution du poids corporel maternel, avec une dose sans effet de 75 mg/kg (soit 10 fois l'exposition chez l'homme). Chez le lapin, une diminution du poids foetal et des modifications squelettiques indiquant des retards de développement ont été uniquement observées en présence d'une toxicité maternelle sévère, avec une dose sans effet de 50 mg/kg (9 fois l'exposition humaine). Une étude de développement pré et postnatale a été réalisée chez le rat. Des effets n'ont été observés qu'en association avec une toxicité maternelle à des doses ≥ 150 mg/kg et ont inclus une diminution transitoire du poids et une réduction de l'activité motrice dans la génération F1.

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée. Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes a été observée, avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et de 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine) respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque significatif pour l'homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'occurrence de ces tumeurs chez une seule espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels ces tumeurs ont été observées.

Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été observées à des doses ≥ 5 mg/kg/jour. Elles étaient situées de manière constante au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). À la dose de 5 mg/kg/jour (représentant à peu près l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été observées. Elles ont été réversibles malgré la poursuite du traitement et n'ont pas été associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation, une exfoliation, des croûtes et des plaies sur la queue, accompagnées des modifications histopathologiques correspondantes, ont été observées à des doses ≥ 20 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à des doses ≥ 80



VILDAGLIPTIN & METFORMIN HYDROCHLORIDE TABLETS
50MG/1000MG
VILDANOVA PLUS-50/1000

mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'ont pas été réversibles chez les singes traités avec 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

Metformine

Les données non cliniques de la metformine, issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6.0 Détails pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, L-hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, amidon de maïs, povidone K 30, stéarate de magnésium, prémélange d'enrobage jaune, alcool isopropylique, dichloromethane

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de Vie

24 Mois

6.4 Conservation

A conserver en dessous de 30°C.

Garder tout médicament hors de portée et de la vue des enfants

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Alu-Alu Blister de 10 comprimés, ces 3 blisters sont emballés dans un mon carton avec une notice.

6.6 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

8.0 Manufactured For,

Alvita Pharma Pvt Ltd
B-203, Gopal Palace,
Nr. Nehru Nagar Circle,
Satellite Road, Ambavadi,
Ahmedabad-380 015, India.

9.0 Manufactured By,

Novagen Healthcare Pvt. Ltd.,
Plot 102-111, Horizon Industrial Park,
N.H.NO.48 At Bamangam,
Dist-Vadodara-391 243,
Gujarat, India