

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VILDAMET 1000/50 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Metformine chlorhydrate..... 1000 mg

(Correspondant à 780 mg de metformine)

Vildagliptine 50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1.](#)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé de couleur blanchâtre ovale et portant la gravure « V M sur une face et 50/1000 sur l'autre ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Patients atteints de diabète sucré de type 2 (DT2): Vildamet est indiqué dans le traitement adjuvant avec un régime et de l'activité physique chez les patients chez lesquels une monothérapie par chlorhydrate de metformine ou par vildagliptine n'a pas permis d'atteindre un contrôle suffisant de la glycémie, ou chez les patients déjà sous traitement par une combinaison libre de chlorhydrate de metformine et de vildagliptine. Vildamet est indiqué en association avec une sulfonilurée (c.-à-d. en triple association) dans le traitement adjuvant avec un régime et de l'activité physique chez les patients chez lesquels le traitement par la metformine et une sulfonilurée ne permet pas à lui seul d'obtenir un contrôle suffisant de la glycémie. Vildamet est indiqué en association avec l'insuline pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients chez lesquels le régime, l'activité physique ainsi que le traitement par une dose stable d'insuline et de metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle suffisant de la glycémie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

Adultes

La posologie du traitement antidiabétique par VILDAMET 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. VILDAMET 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 d'VILDAMET 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 VILDAMET :

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

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

Les doses d'VILDAMET 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 VILDAMET 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 d'VILDAMET 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 VILDAMET doit être surveillée régulièrement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

VILDAMET ne doit pas être utilisé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

VILDAMET 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 supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

Population pédiatrique

VILDAMET ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité d'VILDAMET 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 d'VILDAMET pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine (voir également rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique
- Diabète acidocétosique ou précoma diabétique
- Insuffisance rénale ou altération de la fonction rénale définie par une clairance de la créatinine < 60 ml/min (voir rubrique 4.4)
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :
 - déshydratation,
 - infection grave,
 - choc,
 - administration intravasculaire de produits de contraste iodés (voir rubrique 4.4).
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
 - insuffisance cardiaque ou respiratoire,
 - infarctus du myocarde récent,
 - choc.
- Insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8)
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

VILDAMET ne remplace pas l'insuline chez les patients insulino-dépendants et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1.

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare mais grave qui peut survenir en cas d'accumulation de metformine. Des cas d'acidose lactique rapportés chez des patients traités par la metformine sont survenus principalement chez des patients diabétiques souffrant d'une insuffisance rénale significative. Chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la clairance du lactate peut être réduite. L'incidence de l'acidose lactique peut et doit être réduite par une évaluation des autres facteurs de risque associés, tels qu'un diabète mal équilibré, une cétose, un jeûne prolongé, l'éthylisme, une insuffisance hépatique, ainsi que toute affection associée à une hypoxie (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Diagnostic de l'acidose lactique

L'acidose lactique est caractérisée par une dyspnée acidotique, des douleurs abdominales, et une hypothermie suivie d'un coma. Le diagnostic biologique repose sur une diminution du pH sanguin, une lactacidémie supérieure à 5 mmol/l, et une augmentation du trou anionique et du rapport lactates/pyruvates. Devant toute suspicion d'acidose métabolique, il convient d'arrêter le traitement et d'hospitaliser le patient d'urgence (voir rubrique 4.9).

Insuffisance rénale

Dans la mesure où la metformine est éliminée par le rein, les concentrations de créatinine sérique doivent être mesurées régulièrement :

- au moins une fois par an chez les patients présentant une fonction rénale normale
- au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la créatininémie est à la limite supérieure à la normale, ainsi que chez les patients âgés.

Chez les patients âgés, la survenue d'une insuffisance rénale est fréquente et asymptomatique. Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un AINS.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par VILDAMET (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8).

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 VILDAMET afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par VILDAMET 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 VILDAMET. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter VILDAMET.

Un traitement par VILDAMET ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par VILDAMET 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 (voir rubrique 5.3). 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 recommandée 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

VILDAMET contenant de la metformine, le traitement doit être interrompu 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne doit en règle générale être repris que 48 heures après l'intervention.

Administration de produits de contraste iodés

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés au cours d'explorations radiologiques peut entraîner une insuffisance rénale. En conséquence, en raison de la présence de metformine, VILDAMET doit être arrêté avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduit que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale (voir rubrique 4.5).

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec VILDAMET. 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 pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après une administration concomitante de vildagliptine.

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

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

Associations déconseillées

Il existe un risque accru d'acidose lactique en cas d'intoxication alcoolique aiguë (particulièrement en cas de jeûne, de malnutrition ou d'insuffisance hépatique) dû à la présence de la substance active metformine dans VILDAMET (voir rubrique 4.4). La consommation d'alcool et la prise de médicaments contenant de l'alcool doivent être évitées. 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 (voir rubrique 4.4).

L'injection intravasculaire de produits de contraste iodés peut conduire à une insuffisance rénale et entraîner ainsi une accumulation de metformine avec un risque d'acidose lactique. La metformine doit être arrêtée avant ou au moment de l'examen, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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 d'VILDAMET 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 concernant l'utilisation d'VILDAMET 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 de toxicité 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 fœtotoxiques ont été observés à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. VILDAMET ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Des études menées chez les animaux ont montré que la vildagliptine et la metformine sont excrétées 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, VILDAMET ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Les effets de VILDAMET sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.3).

	VILDAMET 1000/50 Metformine /Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021 Module I
--	--	---

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 VILDAMET. Cependant, la bioéquivalence du VILDAMET avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2).

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 roubles 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
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
Affections 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, tremblement
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
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.

A 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 double-aveugle (n=371)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de la glycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête, 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 rapportés des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo.

A 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
Très rare	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	Œdèmes périphériques
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation
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

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B ₁₂ 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 mégaloblastique.

** 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	
Indéterminée	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	
Indéterminée	Hépatite (réversible après arrêt du médicament)
	Anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Indéterminée	Urticaire
	Lésions cutanées bulleuses ou desquamantes

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. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage par VILDAMET.

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. A 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'œdèmes et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème 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 œdème 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

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, associations d'hypoglycémifiants oraux, Code ATC : A10BD08

Mécanisme d'action

VILDAMET 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 insulintropic 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 antihyperglycémifiants, 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 hypoglycémifiant par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- en réduisant la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse 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 événements pour 1 000 années-patients), par rapport au régime seul (43,3 événements pour 1 000 années-patients), $p=0,0023$, et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline (40,1 événements pour 1 000 années-patients), $p=0,0034$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité liée au diabète : metformine 7,5 événements pour 1 000 années-patients, régime seul 12,7 événements pour 1 000 années-patients, $p=0,017$;
- une réduction significative du risque absolu de mortalité globale : metformine 13,5 événements pour 1 000 années-patients, par rapport au régime seul 20,6 événements pour 1 000 années-patients ($p=0,011$), et par rapport à des groupes combinés de monothérapies par sulfamides hypoglycémiantes et insuline 18,9 événements pour 1 000 années-patients ($p=0,021$) ;
- une réduction significative du risque absolu d'infarctus du myocarde : metformine 11 événements pour 1 000 années-patients, régime seul 18 événements 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'HbA1c 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'HbA1c $\geq 0,7\%$ par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement significativement plus élevé 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'HbA1c 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'HbA1c de 7,3%, les diminutions moyennes d'HbA1c 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%). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA1c 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'HbA1c ont été de -0,81% avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d' HbA1c de 8,4%) et de -0,85% avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d' HbA1c 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' HbA1c 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'HbA1c de 8,6%. La diminution du taux d' HbA1c chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c $\geq 10,0\%$ 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'HbA1c comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d' HbA1c 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'HbA1c comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d' HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c 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 cardiovasculaire :

Une méta-analyse des événements cardiovasculaires adjudiqués de façon indépendante et prospective à partir de 25 études cliniques de phase III d'une durée allant jusqu'à plus de 2 ans, 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 cardiovasculaires et cérébrovasculaires (CCV) adjudiqués [syndrome coronaire aigu (SCA), accident ischémique transitoire (avec preuve d'un infarctus par imagerie), accident vasculaire cérébral ou décès CCV], était similaire pour la vildagliptine et pour le groupe comparateur combinant comparateur actifs et placebo [le risque ratio évalué selon Mantel-Haenszel est de 0,84 (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,63-1,12)]. Au total, 99 patients sur 8 956 ont rapporté un événement dans le groupe vildagliptine vs 91 patients sur 6 061 dans le groupe comparateur.

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 sous- groupes de la population pédiatrique dans le diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

VILDAMET

Absorption :

La bioéquivalence entre VILDAMET aux deux dosages (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 VILDAMET. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans VILDAMET 50 mg/850 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 d'VILDAMET.

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) 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 patients :

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.

Age : 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 1000 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) est compris entre 63 et 276 litres.

Métabolisme : 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 demi-vie d'élimination, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec les substances associées dans VILDAMET. 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 Cmax).

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-fœtale 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 fœtal 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). A 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 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : Noyau : Hydroxypropylcellulose (Klucel EF), stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry blanc OY-L28900

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

18 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :

60 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Laboratoires PHILADELPHIA Pharma, Route de Tunis km 16 Sidi Salah Sfax.

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

935328 1

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

30/03/2021

	VILDAMET 1000/50 Metformine /Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

10.DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/06/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A – (Liste I)

	VILDAMET 1000/50 Metformine /Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

NOTICE

Dénomination du médicament

VILDAMET 1000/50 mg, comprimés pelliculés
Metformine chlorhydrate/Vildagliptine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- ☐ Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- ☐ Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.
- ☐ Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- ☐ Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que VILDAMET 1000/50 et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre VILDAMET 1000/50 ?
3. Comment prendre VILDAMET 1000/50 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver VILDAMET 1000/50 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE VILDAMET 1000/50 mg, comprimé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Les substances actives de VILDAMET, vildagliptine et metformine, appartiennent à un groupe de médicaments appelés « antidiabétiques oraux ».

VILDAMET est utilisé dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte. Ce type de diabète est également appelé diabète non-insulinodépendant.

Le diabète de type 2 se développe lorsque le corps ne produit pas assez d'insuline ou que l'insuline produite par le corps n'agit pas aussi bien qu'elle le devrait. Il peut également se développer si le corps produit trop de glucagon.

L'insuline et le glucagon sont produits dans le pancréas. L'insuline contribue à faire baisser le taux de sucre dans le sang, en particulier après les repas. Le glucagon déclenche la production de sucre par le foie, ce qui entraîne une augmentation du taux de sucre dans le sang.

Comment VILDAMET agit ?

Les deux substances actives, vildagliptine et metformine, aident à contrôler le taux de sucre dans le sang. La vildagliptine agit en faisant produire au pancréas plus d'insuline et moins de glucagon. La metformine agit en aidant le corps à mieux utiliser l'insuline. Ce médicament a démontré qu'il réduisait le sucre sanguin, ce qui peut vous aider à prévenir des complications liées à votre diabète.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE VILDAMET 1000/50 mg, comprimé ?

Ne prenez jamais VILDAMET 1000/50 :

- si vous êtes allergique à la vildagliptine, à la metformine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). Si vous pensez que vous

	VILDAMET 1000/50 Metformine / Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

pouvez être allergique à l'un de ces composants, consultez votre médecin avant de prendre VILDAMET.

- si vous avez ou avez eu des complications graves de votre diabète, comme une acidocétose diabétique (une complication du diabète se manifestant par une perte de poids rapide, des nausées et/ou des vomissements) ou un coma diabétique.
- si vous avez eu récemment une crise cardiaque ou si vous présentez une insuffisance cardiaque ou des troubles graves de la circulation sanguine ou des difficultés pour respirer pouvant être un signe de troubles cardiaques.
- si vous avez des troubles rénaux.
- si vous avez une infection sévère ou si vous êtes gravement déshydraté (si vous avez perdu une quantité importante de liquide de votre corps).
- si vous devez passer un examen radiologique avec un produit de contraste (un type particulier de radiographie impliquant l'injection d'un produit de contraste). Voir également les informations en rubrique « Avertissements et précautions ».
- si vous avez des troubles hépatiques.
- si vous consommez des quantités excessives d'alcool (tous les jours ou seulement de temps en temps).
- si vous allaitez (voir également « Grossesse et allaitement »).

Avertissements et précautions

Si vous présentez un ou plusieurs des symptômes ci-dessous pouvant être liés à une situation appelée « acidose lactique », **arrêtez de prendre ce médicament et parlez-en à votre médecin :**

- sensation de froid ou de gêne,
- douleurs musculaires,
- nausées ou vomissements sévères,
- douleurs à l'estomac ou aux alentours de l'estomac (douleurs abdominales),
- somnolence ou étourdissements,
- respiration rapide.

VILDAMET ne peut pas être substitué à l'insuline. Par conséquent, vous ne devriez pas recevoir VILDAMET pour le traitement du diabète de type 1.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre VILDAMET si vous avez ou avez eu une maladie du pancréas.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre VILDAMET si vous prenez un antidiabétique connu comme un sulfamide hypoglycémiant. Votre médecin peut vouloir réduire votre dose de sulfamide hypoglycémiant quand vous la prenez avec VILDAMET afin d'éviter un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie).

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous avez interrompu précédemment un traitement par vildagliptine en raison de maladie hépatique.

Les lésions cutanées du diabète sont des complications fréquentes du diabète. Il vous est conseillé de suivre les recommandations de votre médecin ou de votre infirmier/ère concernant les soins de la peau et des pieds. Il vous est également conseillé de porter une attention particulière à la survenue de toute nouvelle lésion cutanée à type de cloque ou d'ulcérations cutanées au cours du traitement par VILDAMET.

En cas d'apparition de ces lésions cutanées, vous devez consulter immédiatement votre médecin.

Si vous avez arrêté de prendre VILDAMET en raison d'une intervention chirurgicale (vous devez l'arrêter au moins 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale et ne devez le reprendre que 48 heures après l'intervention) ou en raison

	VILDAMET 1000/50 Metformine / Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

d'un examen radiologique avec injection d'un produit de contraste, parlez-en à votre médecin avant de recommencer à prendre VILDAMET.

Un examen évaluant votre fonction hépatique sera effectué avant de prendre VILDAMET, à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. Ainsi, les signes d'augmentation des enzymes hépatiques peuvent être détectés le plus tôt possible.

Votre médecin contrôlera au moins une fois par an que vos reins fonctionnent normalement. Votre médecin effectuera régulièrement des dosages du taux de sucre dans votre sang et vos urines.

La fonction rénale des patients âgés prenant VILDAMET doit être surveillée régulièrement. Cette surveillance interviendra plus fréquemment chez les patients présentant des troubles rénaux.

Enfants et adolescents

L'utilisation de VILDAMET chez l'enfant et les adolescents jusqu'à 18 ans n'est pas recommandée.

Autres médicaments et VILDAMET

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci est particulièrement important si vous prenez déjà un médicament pour traiter une maladie cardiaque ou des troubles du taux de sucre dans le sang, des reins ou de la pression sanguine, tels que les médicaments contenant :

- des glucocorticoïdes utilisés généralement pour traiter une inflammation
- des bêta-2 agonistes utilisés généralement pour traiter des troubles respiratoires
- d'autres médicaments utilisés pour traiter le diabète
- des diurétiques (médicaments utilisés contre la rétention d'eau)
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) utilisés généralement pour traiter l'hypertension
- certains médicaments agissant sur la thyroïde, ou
- certains médicaments agissant sur le système nerveux.

VILDAMET avec de l'alcool

Evitez l'alcool pendant le traitement par VILDAMET car l'alcool peut augmenter le risque d'acidose lactique (voir rubrique « Effets indésirables éventuels »).

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez de l'être, parlez-en à votre médecin. Il discutera avec vous du risque potentiel du traitement par VILDAMET pendant la grossesse.

- Ne prenez pas VILDAMET si vous êtes enceinte ou si vous allaitez (voir également "Ne prenez jamais VILDAMET").

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines.

Si vous êtes sujet à des étourdissements au cours du traitement par VILDAMET, ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines.

3. COMMENT PRENDRE VILDAMET 1000/50 mg, comprimé ?

La posologie de VILDAMET varie selon les patients. Votre médecin vous dira exactement la dose du VILDAMET à prendre.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé pelliculé soit de 50 mg/1000 mg soit de 50 mg/1000 mg pris deux fois par jour.

	VILDAMET 1000/50 Metformine / Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

Si vous souffrez d'une maladie rénale, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible. De plus, si vous prenez un antidiabétique connu comme un sulfamide hypoglycémiant, votre médecin peut vous prescrire une dose plus faible.

Votre médecin est susceptible de prescrire ce médicament seul ou en association avec d'autres médicaments qui baissent le taux de sucre dans votre sang.

Quand et comment prendre VILDAMET

- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Prenez un comprimé le matin et l'autre le soir, pendant ou juste après la prise d'aliments. La prise d'un comprimé juste après la prise d'aliments diminuera le risque de troubles gastriques.

Continuez à suivre tous les conseils diététiques que votre médecin vous donne. Poursuivez ce régime pendant le traitement par VILDAMET, notamment si vous suivez un régime diabétique de contrôle du poids.

Si vous avez pris plus d'VILDAMET que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés VILDAMET, ou si une autre personne a pris vos comprimés,

Prévenez immédiatement un médecin ou un pharmacien.

Une surveillance médicale sera peut-être nécessaire. Si vous devez consulter un médecin ou aller à l'hôpital, emportez la boîte et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre VILDAMET

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, prenez-le avec votre prochain repas, sauf si c'est le moment habituel de la prise d'un comprimé. Ne prenez pas de dose double (deux comprimés à la fois) pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre VILDAMET

Continuez à prendre le médicament aussi longtemps que le médecin vous l'a prescrit de sorte qu'il puisse continuer à contrôler le taux de sucre dans le sang. N'arrêtez pas de prendre VILDAMET sauf si votre médecin vous dit de le faire. Pour toute question concernant la durée de traitement de ce médicament, parlez-en à votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains symptômes nécessitent une prise en charge médicale immédiate.

Vous devez **arrêter de prendre VILDAMET et aller voir votre médecin immédiatement** si vous présentez les effets indésirables suivants :

- ☐ Angioedème (rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000) : Les symptômes comprennent gonflement du visage, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler, difficultés à respirer, apparition soudaine d'une éruption ou d'une urticaire, pouvant indiquer une réaction appelée « angioedème ».
- ☐ Maladie du foie (hépatite) (rare) : Les symptômes comprennent jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit ou urines foncées, pouvant indiquer une maladie hépatique (hépatite).
- ☐ Inflammation du pancréas (pancréatite) (fréquence indéterminée) : les symptômes comprennent des douleurs abdominales (zone de l'estomac) sévères et persistantes, qui pourraient se ressentir jusque dans le dos, ainsi que des nausées et des vomissements.

Autres effets indésirables :

Certains patients ont présenté les effets indésirables suivants en prenant VILDAMET :

	VILDAMET 1000/50 Metformine / Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021 Module I
---	---	--

- ☐ Très fréquent (peut affecter plus d'1 patient sur 10) : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs à l'estomac ou aux alentours de l'estomac (douleurs abdominales), perte d'appétit.
- ☐ Fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10) : étourdissements, maux de tête, tremblements incontrôlables, goût métallique, faible taux de sucre dans le sang.
- ☐ Peu fréquent (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 100) : douleurs articulaires, fatigue, constipation, gonflement des mains, des chevilles ou des pieds (œdème).
- ☐ Très rare (peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000) : mal de gorge, nez qui coule, fièvre; signes d'un taux élevé d'acide lactique dans le sang (acidose lactique), tels que somnolence ou étourdissements, nausées ou vomissements sévères, douleurs abdominales, fréquence cardiaque irrégulière ou respiration rapide et profonde; rougeur de la peau, démangeaisons; diminution des taux de vitamines B12 (pâleur, fatigue, troubles mentaux tels que confusion ou troubles de la mémoire).

Quelques patients ont présenté les effets indésirables suivants lors d'un traitement associant VILDAMET et un sulfamide hypoglycémiant :

- ☐ Fréquent : étourdissement, tremblement, faiblesse, hypoglycémie, transpiration excessive. Quelques patients ont présenté les effets indésirables suivants lors d'un traitement associant VILDAMET et de l'insuline :
- ☐ Fréquent : maux de tête, frissons, nausée (avoir mal au cœur), hypoglycémie, brûlure d'estomac.
- ☐ Peu fréquent : diarrhée, flatulence.

Depuis la commercialisation de ce médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- ☐ Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : éruption cutanée avec démangeaisons, inflammation du pancréas, desquamation localisée de la peau ou cloques.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER VILDAMET 1000/50 mg, comprimé ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette thermoformée et l'emballage après "EXP". La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- A conserver dans l'emballage d'origine (plaquette thermoformée) à l'abri de l'humidité.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient VILDAMET 1000/50mg, comprimé ?

Les substances actives sont :

Metformine Hydrochloride1000 mg
Vildagliptine.....50 mg
Pour un comprimé

	VILDAMET 1000/50 Metformine / Vildagliptine Comprimés Pelliculés	Date : Juin 2021
		Module I

Les autres composants sont :

Noyau :

Excipients : Hydroxypropyl cellulose (Klucel EF), stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry blanc OY-L28900

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que VILDAMET 1000/50 mg, comprimé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé ovale portant la gravure « V M sur une face et 50/1000 sur l'autre ».

Boîte de 60 comprimés.

Titulaire

Laboratoires PHILADELPHIA Pharma.

Route de Tunis km 16 Sidi Salah

Sfax Tunisie.

AMM N° 935 328 1

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est 10/06/2021

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.

Tableau A

CECI EST UN MEDICAMENT - Un médicament n'est pas un produit comme les autres. - Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non conforme aux prescriptions vous expose à un danger. - Respecter rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit. - Suivez les conseils de votre pharmacien - Votre médecin et votre pharmacien connaissent le médicament et ses contre-indications - N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite. - Ne le reprenez pas n'en augmentez pas les doses sans consulter votre médecin. - NE LAISSEZ JAMAIS LES MEDICAMENTS A LA PORTEE DES ENFANTS
