

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Galvumet® 50mg/500mg, Comprimés pelliculés, Boite de 60

Galvumet® 50mg/850mg, Comprimés pelliculés, Boite de 60

Galvumet® 50mg/1000mg, Comprimés pelliculés, Boite de 60

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

INN : Metformine, Vildagliptine

#### Excipients:

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

Basic coating premix white

Basic coating premix yellow

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimés pelliculés pour voie orale.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Patients atteints de diabète sucré de type 2 (DT2):

Galvumet 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.

Galvumet est indiqué en association avec une sulfonylurée (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 sulfonylurée ne permet pas à lui seul d'obtenir un contrôle suffisant de la glycémie.

Galvumet 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

Le traitement antidiabétique doit être dosé de façon individuelle en se fondant sur l'efficacité et la tolérance. Lors de l'utilisation de Galvumet, la dose recommandée de 100 mg de vildagliptine par jour ne devrait pas être dépassée.

La dose recommandée initiale de Galvumet devrait se fonder sur le traitement par vildagliptine et/ou par metformine en cours jusque-là. Afin d'éviter les effets indésirables gastro-intestinaux de la metformine, la dose quotidienne totale devrait être prise en 2-3 doses identiques réparties dans la journée au moment des repas.

### *Dose initiale chez les patients dont le contrôle est inadéquat sous monothérapie par la vildagliptine*

En se fondant sur la dose initiale habituelle de metformine (dose journalière: 500 mg-1'000 mg), il faudra commencer le traitement par Galvumet avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg ou à 50 mg/850 mg 2 fois par jour. La dose de metformine devra être ajustée par étapes en fonction de l'évaluation de la réponse thérapeutique.

### *Dose initiale chez les patients dont le contrôle est inadéquat sous monothérapie par la metformine*

En se fondant sur la dose actuelle de metformine, il faudra commencer le traitement par Galvumet avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg, à 50 mg/850 mg ou à 50 mg/1'000 mg 2 fois par jour.

### *Dose initiale chez les patients passant d'une combinaison libre de metformine et de vildagliptine à Galvumet*

En se fondant sur les doses actuellement prises de metformine ou de vildagliptine, il faudra commencer le traitement par Galvumet avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg, à 50 mg/850 mg ou à 50 mg/1'000 mg.

### *Utilisation en association avec l'insuline ou une sulfonylurée*

En se fondant sur la dose actuellement prise de metformine, le traitement par Galvumet doit être pris avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg, à 50 mg/850 mg ou à 50 mg/1000 mg 2 fois par jour.

En cas d'association avec une sulfonylurée, une posologie plus faible de la sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

### *Patients avec insuffisance rénale*

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) doit être vérifié avant de commencer un traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvumet) et par la suite au moins une fois par an. La

fonction rénale doit être vérifiée plus souvent, par ex. tous les 3 à 6 mois, chez les patients présentant un risque élevé de progression d'un trouble de la fonction rénale ainsi que chez les patients âgés.

Avant d'envisager un traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvumet) chez des patients présentant un DFG <60 ml/min, les facteurs augmentant le risque d'acidose lactique doivent être vérifiés (cf. «Mises en garde et précautions»). En raison de son principe actif, la metformine, Galvumet est contre-indiqué chez les patients présentant un DFG <30 ml/min (cf. «Contre-indications»).

Les recommandations posologiques suivantes doivent être prises en compte en fonction du statut actuel de la fonction rénale:

Clairance de la créatinine ml/min DFGe ml/min/1.73m <sup>2</sup>	Metformine	Vildagliptine
60-89	La dose quotidienne maximale s'élève à 3'000 mg*.  Une réduction de la dose peut être envisagée si la fonction rénale se détériore.	La dose quotidienne maximale s'élève à 100 mg.
45-59	Le traitement doit être initié à une dose de 500 mg ou 850 mg de metformine par jour. La dose quotidienne maximale s'élève à 1000 mg, répartie en 2 doses individuelles.  La fonction rénale (clairance de la créatinine, DFGe) doit être étroitement contrôlée tous les 3 à 6 mois.	La dose quotidienne maximale s'élève à 50 mg.
30-44	Le traitement doit être initié à une dose de 500 mg ou 850 mg de metformine par jour. La dose quotidienne maximale s'élève à 1000 mg, répartie en 2 doses individuelles.  La fonction rénale (clairance de la créatinine, DFGe) doit être étroitement contrôlée au moins tous les 3 mois.	
<30	La metformine est contre-indiquée.	
*Si une dose de metformine supérieure à celle pouvant être atteinte par Galvumet seul est considérée comme nécessaire.		

Si, pour un des deux principes actifs, la dose nécessaire n'est pas disponible avec Galvumet, les deux principes actifs individuels doivent être utilisés à la place de la forme combinée.

#### *Patients avec insuffisance hépatique*

L'utilisation de Galvumet n'est pas recommandée chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, y compris chez les patients dont les taux d'ASAT ou d'ALAT sont >2.5xULN (cf. «Mises en garde et précautions»).

### *Patients âgés*

Etant donné que la metformine est éliminée par voie urinaire et que les patients âgés présentent une tendance à la diminution de la fonction rénale, la fonction rénale devrait être régulièrement contrôlée chez les patients âgés prenant des produits contenant de la metformine (comme Galvumet). Galvumet ne devrait être utilisé chez les patients âgés que si leur fonction rénale est normale (cf. «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions»).

### *Enfants et adolescents*

L'efficacité et la sécurité d'emploi de Galvumet n'ont pas été démontrées chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de Galvumet n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité par rapport aux principes actifs ou à l'un des excipients,
- Acidose lactique, acidocétose diabétique ou précoma diabétique,
- Perturbation sévère de la fonction rénale (DFG <30 ml/min) (cf. «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»),
- Etats aigus potentiellement accompagnés d'une altération de la fonction rénale, tels que
  - déshydratation,
  - infections sévères,
  - états de choc,
  - administration intravasculaire de produits de contraste contenant de l'iode (cf. «Mises en garde et précautions»),
- Maladies aiguës ou chroniques susceptibles de provoquer une hypoxie tissulaire, telles que
  - insuffisance cardiaque,
  - insuffisance respiratoire,
  - infarctus du myocarde récent,
  - état de choc,
- Perturbation de la fonction hépatique (cf. «Posologie/Mode d'emploi», «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»),

- Intoxication éthylique aiguë, alcoolisme,
- Allaitement (cf. «Grossesse/Allaitement»).

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Galvumet**

###### *De manière générale*

Galvumet n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients insulino-dépendants. Galvumet ne devrait pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1, ni chez les patients en acidocétose.

###### *Hypoglycémies*

Les patients recevant Galvumet en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline sont éventuellement exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Par conséquent, une diminution de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline doit éventuellement être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

##### **Vildagliptine**

###### *Lésions hépatiques*

La vildagliptine n'est pas recommandée chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, y compris chez les patients dont les taux d'ASAT ou d'ALAT sont  $>2.5$  x ULN avant le traitement.

Par conséquent, Galvumet n'est pas recommandé chez les patients avec lésions hépatiques.

###### *Surveillance des enzymes hépatiques*

Des cas de perturbation de la fonction hépatique (y compris de rares cas d'hépatites) ont été rapportés. Dans ces cas, les patients étaient la plupart du temps asymptomatiques, sans manifestations cliniques, et les tests hépatiques se sont normalisés dès l'arrêt du traitement. La fonction hépatique devrait être contrôlée avant le début du traitement par Galvumet, afin de déterminer les valeurs de base des patients. Pendant la première année de traitement par Galvumet, la fonction hépatique devrait être contrôlée à intervalles de trois mois, puis régulièrement suivie. Chez les patients chez qui une augmentation des transaminases apparaît, ces tests devraient être répétés et, en cas de confirmation du résultat, le patient devrait être contrôlé à intervalles de courte durée jusqu'à la normalisation. En cas d'augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT de  $\geq 3$  x ULN, il est recommandé d'arrêter le traitement par Galvumet.

Chez les patients chez qui un ictère ou d'autres signes d'une dysfonction hépatique venaient à apparaître, le traitement par Galvumet devrait être arrêté.

Après un arrêt du traitement par Galvumet et la normalisation des tests hépatiques, le traitement par Galvumet ne devrait pas être repris.

### *Pancréatite*

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite aiguë ont spontanément été rapportés comme effet indésirable. Les patients doivent donc être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë: des douleurs abdominales intenses et persistantes.

Une régression des pancréatites a été observée après l'arrêt de la vildagliptine. En cas de suspicion de pancréatite, il convient d'arrêter la vildagliptine ainsi que les autres médicaments potentiellement suspects.

### *Insuffisance cardiaque*

Une étude clinique menée avec la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de la classe fonctionnelle I-III selon la NYHA (New York Heart Association) a montré que le traitement par la vildagliptine n'entraîne pas de modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ni d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante par rapport au placebo. L'expérience clinique chez les patients en classe fonctionnelle III selon la NYHA traités par la vildagliptine est encore limitée et les résultats de l'étude susmentionnée ne sont pas probants (voir «Propriétés/Effets»). L'utilisation de la vildagliptine n'a fait l'objet d'aucune expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de la classe fonctionnelle IV selon la NYHA au cours d'études cliniques. Son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée.

### *Affections cutanées*

Au cours des études non cliniques portant sur la toxicologie, des lésions cutanées telles que la formation de bulles et des ulcères des extrémités ont été rapportées chez les singes (voir le paragraphe «Données précliniques»). Bien qu'aucune augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'ait été rapportée dans les études cliniques, l'expérience n'est que limitée chez les patients atteints de complications cutanées dans le cadre d'un diabète. Une surveillance des affections cutanées est donc recommandée, en particulier à la recherche de la formation de bulles et d'ulcères, comme recommandé en pratique courante chez les patients diabétiques.

## **Metformine**

### *Insuffisance cardiaque*

La metformine est contre-indiquée chez les patients insuffisants cardiaques, ce qui explique que Galvumet soit contre-indiqué chez cette population de patients (voir le paragraphe «Contre-indications»).

### *Acidose lactique*

L'acidose lactique est une complication métabolique grave mais très rare (3 cas pour 100'000 patients-années), qui survient dans la plupart des cas avec une détérioration aiguë de la fonction rénale, une maladie cardiorespiratoire ou un sepsis et qui est associée à une mortalité élevée lorsqu'elle n'est pas traitée suffisamment tôt. Une accumulation de metformine se produit avec une détérioration aiguë de la fonction rénale et augmente le risque d'acidose lactique. Une insuffisance rénale aiguë (organique ou fonctionnelle) peut être à l'origine d'une accumulation de metformine.

La symptomatologie est peu spécifique, l'acidose lactique peut se manifester par l'apparition de crampes musculaires, accompagnées de troubles gastro-intestinaux, de douleurs abdominales, d'une augmentation de la fréquence respiratoire et d'une asthénie intense. Ces symptômes doivent toujours attirer l'attention du médecin traitant, et il devrait expliquer à son patient quels sont les signes évoquant une acidose lactique.

En cas de déshydratation (par ex. par diarrhées ou vomissements sévères, fièvre ou apport réduit de liquides), le patient doit arrêter les produits contenant de la metformine (comme Galvumet) et consulter immédiatement un médecin.

### *Produits de contraste contenant de l'iode*

L'administration intra-vasculaire de produits de contraste contenant de l'iode pour des examens radiographiques (urographie i.v., angiographie, etc.) peut entraîner une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La prise de produits contenant de la metformine (comme Galvumet) doit être interrompue avant ou au moment de procéder à un examen par imagerie et ne peut être poursuivie qu'au plus tôt 48 h après l'examen avec un produit de contraste, et uniquement après contrôle de la fonction rénale et avec des valeurs stables (cf. «Posologie/Mode d'emploi» et «Interactions»).

Les préparations pouvant fortement nuire à la fonction rénale (telles que les antihypertenseurs, les diurétiques et les AINS) ne doivent être instaurées qu'avec prudence chez les patients traités par des produits contenant de la metformine (comme Galvumet). La consommation excessive d'alcool, les troubles de la fonction hépatique, un diabète insuffisamment traité, une cétose, un jeûne durable et tout autre état associé à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de préparations pouvant provoquer une acidose lactique, sont d'autres facteurs de risque de l'acidose lactique (cf. «Contre-indications» et «Interactions»).

Les patients et/ou les personnes les prenant en charge doivent être informés du risque d'acidose lactique. L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée acidosique, des douleurs abdominales, des crampes

musculaires, une asthénie et une hypothermie suivie d'un coma. Les paramètres de laboratoire suivants permettent de poser le diagnostic devant une telle symptomatologie: diminution du pH sanguin (<7.35), taux plasmatique de lactate élevé (>5 mmol/l), trou anionique augmenté et rapport lactates/pyruvates augmenté.

En cas de suspicion d'acidose lactique, les médicaments contenant de la metformine (comme Galvumet) devraient être arrêtés et il convient d'hospitaliser le patient sans tarder. La manière la plus efficace d'éliminer tant le lactate que la metformine est l'hémodialyse (cf. «Surdosage»).

#### *Fonction rénale (cf. «Contre-indications»)*

Le DFG doit être contrôlé au début du traitement puis à intervalles réguliers par la suite (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). Les produits contenant de la metformine (comme Galvumet) sont contre-indiqués chez les patients présentant un DFG <30 ml/min et tout traitement avec ces médicaments doit être provisoirement arrêté en présence de conditions pouvant altérer la fonction rénale (cf. «Contre-indications»).

#### *Interventions chirurgicales*

Les produits contenant de la metformine (comme Galvumet) doivent être arrêtés 48 heures avant une opération programmée sous anesthésie générale, spinale ou épidurale. Le traitement par la metformine ne pourra être repris, au plus tôt, que 48 heures après l'intervention et seulement après reprise de l'alimentation par voie orale et en présence d'une fonction rénale stable.

#### *Consommation d'alcool*

L'alcool potentialise l'effet de la metformine sur le métabolisme du lactate. Les patients devraient être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool pendant le traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvumet).

Les intoxications alcooliques sont associées à un risque accru d'acidose lactique, en particulier après un jeûne, en cas de malnutrition ou en présence d'un trouble de la fonction hépatique.

#### *Taux de vitamine B<sub>12</sub>*

La metformine a été associée, chez près de 7% des patients, à une diminution du taux sérique de vitamine B<sub>12</sub> sans manifestations cliniques. Une telle diminution ne s'accompagne que rarement d'une anémie et semble rapidement réversible à l'arrêt de l'administration de metformine et/ou suite à un traitement de supplémentation par de la vitamine B<sub>12</sub>. Un contrôle des paramètres hématologiques au moins une fois par

an est indiqué chez les patients sous Galvumet. Toute perturbation devrait faire l'objet d'investigations appropriées et, le cas échéant, des mesures adéquates devraient être entreprises.

#### *Modification du statut clinique chez des patients dont le diabète de type 2 était bien équilibré auparavant*

Une acidocétose ou une acidose lactique doit être immédiatement recherchée chez les diabétiques de type 2 bien équilibrés jusque-là et qui présentent subitement des modifications des paramètres de laboratoire ou une affection clinique (notamment s'il s'agit d'une affection indéterminée ou mal définie). En cas de survenue d'une acidose, Galvumet doit être immédiatement arrêté et les mesures appropriées doivent être entreprises sans tarder.

#### *Hypoglycémie*

Sous traitement par Galvumet seul, on n'observe habituellement pas d'hypoglycémie; une telle manifestation peut toutefois survenir en cas de prise calorique insuffisante ou de forte activité corporelle non adéquatement compensée par les apports caloriques ou encore en cas de consommation d'alcool. Les patients âgés, affaiblis ou mal nourris, ainsi que ceux atteints d'une insuffisance surrénale ou hypophysaire, ou sous l'emprise d'une intoxication éthylique, sont plus enclins à présenter des hypoglycémies. Une hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les patients âgés sous bêtabloquants.

Les sulfonylurées sont connues pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant Galvumet en association avec une sulfonylurée peuvent être exposés à un risque d'hypoglycémie. Par conséquent, une posologie plus faible de la sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lors d'une association avec Galvumet.

#### *Détérioration du contrôle de la glycémie*

Lorsqu'un patient sous traitement antidiabétique est soumis à un stress tel que fièvre, traumatisme, infection, intervention chirurgicale etc., le contrôle de la glycémie peut temporairement se détériorer. Dans de telles situations, il peut s'avérer nécessaire d'arrêter l'administration de Galvumet et d'avoir recours, pendant un certain temps, à de l'insuline. Une fois l'épisode aigu surmonté, le traitement par Galvumet peut être repris.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Galvumet**

Aucune étude spécifiquement consacrée aux interactions de Galvumet n'a été menée. Les prises de positions suivantes reflètent les informations disponibles pour chacun des principes actifs.

## **Vildagliptine**

Etant donné que la vildagliptine n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP450, il est peu probable qu'elle interagisse avec d'autres médicaments métabolisés par le CYP450 ou ayant un effet inhibiteur ou inducteur de ce cytochrome.

Des études ont été menées sur les interactions médicamenteuses avec les médicaments habituellement prescrits en combinaison chez les diabétiques de type 2 ou avec des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite. Selon les résultats de ces études, aucune interaction cliniquement pertinente avec d'autres antidiabétiques oraux (glibenclamide, pioglitazone, metformine), avec l'amlodipine, la digoxine, le ramipril, la simvastatine, le valsartan ou la warfarine n'a été observée.

## **Metformine**

### *Interactions influençant les effets de la metformine*

#### *Réduction de l'effet hypoglycémiant*

Les glucocorticoïdes (systémiques et locaux), les  $\beta$ 2-sympathomimétiques, les diurétiques, les phénothiazines (par ex. chlorpromazine), les hormones thyroïdiennes, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, les préparations de substitution hormonale, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les antagonistes calciques, l'isoniazide et le tétracosactide peuvent augmenter la glycémie.

#### *Renforcement de l'effet hypoglycémiant*

Le furosémide augmente la concentration plasmatique de la metformine ( $C_{\max}$  de 22%, AUC de 15%) sans modification significative de la clairance rénale.

La nifédipine augmente la concentration plasmatique de la metformine ( $C_{\max}$  de 20%, AUC de 9-20%) par augmentation de l'absorption de la metformine.

La cimétidine augmente la  $C_{\max}$  de la metformine de 60% et l'AUC de 40%. La durée de demi-vie d'élimination de la metformine n'est pas influencée. D'autres principes actifs (amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprimine ou vancomycine) éliminés par sécrétion tubulaire active au niveau des reins pourraient présenter des interactions avec la metformine. Pour cette raison, les patients prenant de tels médicaments devraient être soigneusement surveillés en cas de traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvumet).

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la glycémie.

De même, la glycémie peut être réduite par les bêtabloquants, cet effet étant cependant nettement moins marqué pour les bêtabloquants cardiosélectifs ( $\beta$ 1-sélectifs) que pour les bêtabloquants non cardiosélectifs.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MAO et d'antidiabétiques oraux peut améliorer la tolérance au glucose et renforcer l'effet hypoglycémiant.

En cas de consommation concomitante d'alcool, l'effet hypoglycémiant de la metformine peut être renforcé au point d'entraîner un coma hypoglycémique.

#### *Renforcement ou réduction de l'effet hypoglycémiant de la metformine*

Les antagonistes H<sub>2</sub>, la clonidine et la réserpine peuvent soit renforcer soit affaiblir l'effet hypoglycémiant de la metformine.

Des perturbations du contrôle de la glycémie (y compris des hyperglycémies ou des hypoglycémies) ont été observées sous administration concomitante de quinolones et de metformine.

#### *Interactions pouvant augmenter les effets secondaires de la metformine*

*Diurétiques:* une acidose lactique peut survenir en raison des perturbations de la fonction rénale par les diurétiques (et notamment les diurétiques de l'anse). Par ailleurs, les diurétiques ont un effet hyperglycémiant.

*Produits de contraste contenant de l'iode:* en ce qui concerne les interactions avec les produits de contraste contenant de l'iode et le risque de déclenchement d'une acidose lactique, voir la rubrique «Mises en garde et précautions».

*Alcool:* en cas d'intoxication éthylique aiguë sous traitement par la metformine, notamment en cas de jeûne préalable ou en présence d'une dénutrition ou d'un trouble de la fonction hépatique, le risque d'acidose lactique est augmenté.

#### *Interactions pouvant influencer les effets d'autres substances*

La metformine réduit la concentration plasmatique du furosémide ( $C_{\max}$  de 33%, AUC de 12%), et la demi-vie terminale est diminuée de 32%, sans modification de la clairance rénale du furosémide.

L'effet de la phenprocoumone peut être réduit, car son élimination est accélérée par la metformine.

Les études d'interactions avec le glibenclamide, la nifédipine, l'ibuprofène ou le propranolol n'ont mis en évidence aucun effet cliniquement pertinent sur les paramètres pharmacocinétiques de ces substances.

### *Autres interactions*

Certains médicaments, tels que les AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase (COX) II, les inhibiteurs de l'ECA, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les diurétiques, en particulier les diurétiques de l'anse, peuvent nuire à la fonction rénale, ce qui augmente le risque d'acidose lactique. L'utilisation concomitante de telles préparations avec des produits contenant de la metformine (comme Galvumet) nécessite une surveillance étroite de la fonction rénale.

La perception des signaux d'alarme d'une hypoglycémie peut être perturbée sous l'influence de substances à effet sympatholytiques (par ex. bêtabloquants, clonidine, guanéthidine, réserpine).

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### *Grossesse*

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi de Galvumet chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité de reproduction de la vildagliptine à doses élevées. Pour la metformine, les expérimentations animales n'ont révélé aucune toxicité de reproduction. Les expérimentations animales sur la vildagliptine et la metformine n'ont pas révélé de tératogénicité mais ont mis en évidence des effets toxiques pour le fœtus à des doses toxiques pour la femelle gestante (cf. «Données précliniques»). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Galvumet ne devrait pas être employé pendant la grossesse.

### *Allaitement*

Les expérimentations animales ont révélé que tant la vildagliptine que la metformine passaient dans le lait maternel. On ne sait pas si la vildagliptine passe dans le lait maternel chez l'être humain, la metformine est toutefois sécrétée à faibles doses dans le lait maternel humain. En raison du risque potentiel pour le nouveau-né d'hypoglycémies dues à la metformine et en l'absence de données sur la vildagliptine chez l'être humain, Galvumet ne devrait pas être employé par les femmes qui allaitent (cf. «Contre-indications»).

### *Fertilité*

Aucune étude portant sur l'influence de Galvumet sur la fertilité humaine n'a été réalisée.

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

Aucune étude sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été réalisée. C'est pourquoi les patients présentant des vertiges ne devraient pas conduire de véhicule ou utiliser de machines.

## 4.8. Effets indésirables

### Galvumet

Les données disponibles se réfèrent à l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, en association libre ou fixe.

De rares cas d'angio-œdème ont été rapportés sous vildagliptine, leur nombre étant comparable à celui observé dans le groupe témoin. Un nombre plus important de cas a été rapporté en cas d'administration concomitante de vildagliptine et d'inhibiteurs de l'ECA. La majorité de ces événements étaient de faible intensité et ont disparu au cours de la poursuite du traitement par la vildagliptine.

De très rares cas de perturbations de la fonction hépatique (y compris des hépatites) ont été rapportés sous vildagliptine. Les patients étaient généralement asymptomatiques, n'ont présenté aucune séquelle clinique et la fonction hépatique s'est normalisée après l'arrêt du traitement. Au cours d'études contrôlées sur la monothérapie et sur le traitement combiné d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des augmentations supérieures ou égales à trois fois la limite supérieure de la normale des ALAT ou des ASAT (mises en évidence lors d'au moins deux examens consécutifs ou lors de la dernière consultation pour le traitement) était de 0.2% sous 50 mg de vildagliptine une fois par jour, de 0.3% sous 50 mg de vildagliptine deux fois par jour et de 0.2% sous tous les médicaments de comparaison. Ces augmentations des transaminases étaient généralement asymptomatiques, ne progressaient pas et n'étaient pas associées à une cholestase ou à un ictère.

Au cours des études contrôlées, des cas occasionnels d'hypoglycémie ont été observés chez des patients ayant reçu de la vildagliptine en même temps que de la metformine ainsi que chez des patients ayant reçu un placebo en même temps que de la metformine. Dans le groupe vildagliptine, aucun cas d'hypoglycémie sévère n'est survenu.

Les effets indésirables gastro-intestinaux, y compris des diarrhées et des nausées, sont très fréquents lors de la phase d'introduction de la metformine.

Dans l'ensemble, des symptômes gastro-intestinaux ont été rapportés chez 12.9% des patients sous traitement combiné par vildagliptine et metformine; chez les patients ayant reçu de la metformine seule, ce taux s'élevait à 18.1%.

Au cours des études contrôlées comparant des monothérapies, des cas occasionnels d'hypoglycémie ont été constatés.

Les effets indésirables relevés au cours des études en double aveugle lors desquelles les patients avaient reçu de la vildagliptine en monothérapie ou en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe

d'organes et par fréquences absolues. Les fréquences sont définies de la manière suivante: «très fréquent» ( $\geq 1/10$ ); «fréquent» ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); «occasionnel» ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ); «rare» ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ); «très rare» ( $< 1/10'000$ ); non connue (les données disponibles n'en permettent pas l'estimation). Dans un même groupe de fréquence, les effets indésirables sont cités par fréquences décroissantes.

#### *Infections*

*Très rares:* infections des voies respiratoires supérieures, nasopharyngite.

#### *Troubles du système nerveux*

*Fréquents:* vertiges, tremblements.

*Occasionnelles:* céphalées.

#### *Troubles vasculaires*

*Occasionnels:* œdèmes périphériques.

#### *Troubles gastro-intestinaux*

*Fréquentes:* nausées.

*Occasionnelles:* diarrhées, constipation.

#### *Troubles hépato-biliaires*

*Rare:* augmentation des transaminases.

#### *Troubles musculo-squelettiques*

*Occasionnelles:* arthralgies.

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Occasionnelles:* hypoglycémie, prise pondérale.

#### *Troubles généraux*

*Occasionnelle:* asthénie.

Aucun des effets indésirables survenus sous monothérapie par la vildagliptine n'a été observé à une fréquence cliniquement pertinente plus élevée lorsque la vildagliptine était administrée en combinaison à la metformine.

*Réactions indésirables déclarées spontanément ou rapportées dans la littérature – Expérience après la commercialisation*

Depuis la commercialisation, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées spontanément ou dans la littérature. Dans la mesure où ces réactions ont été signalées volontairement par une taille de population inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable. Celle-ci est donc considérée comme «inconnue».

- Hépatite ayant régressé après l'arrêt de Galvumet (voir «Mises en garde et précautions»).
- Urticaire, exanthèmes bulleux, exfoliations cutanées locales ou formation de vésicules sur la peau, y compris pemphigoïde bulleuse.
- Pancréatite.

**Metformine**

Les effets indésirables connus de la metformine sont présentés ci-dessous.

*Troubles de la circulation sanguine et lymphatique*

Cas isolés de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie hémolytique

*Très rare:* diminution du taux sanguin de vitamine B<sub>12</sub>.

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Très fréquent:* perte d'appétit.

*Très rare:* acidose lactique (incidence 3 cas/100'000 patients-années, cf. «Mises en garde et précautions»).

*Troubles du système nerveux*

*Fréquent:* dysgueusie (3%).

*Occasionnelle:* fatigue

*Troubles gastro-intestinaux*

*Fréquents à très fréquents:* troubles gastro-intestinaux (5-15%) tels que, par ex. nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

Ces symptômes surviennent le plus souvent au début du traitement et régressent en règle générale spontanément

*Troubles hépato-biliaires*

*Cas isolés:* valeurs anormales aux tests fonctionnels, par ex. transaminases augmentées ou hépatite (réversibles après l'arrêt de la metformine)

*Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés*

*Très rares:* réactions cutanées telles qu'érythème, prurit, urticaire

### **Association de la vildagliptine avec l'insuline (avec/sans metformine)**

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées, la fréquence des hypoglycémies a été similaire dans les deux groupes de traitement (14.0% des patients sous vildagliptine versus 16.4 % des patients sous placebo). Des hypoglycémies sévères sont survenues chez n=2 patients sous vildagliptine versus n=6 sous placebo. L'influence sur le poids moyen a été globalement faible dans les deux groupes de traitement (+ 0.6 kg sous vildagliptine versus +/- 0 kg sous placebo).

Les effets indésirables survenus sous vildagliptine dans ces études ont été:

*Système nerveux*

*Fréquents:* céphalées.

*Troubles gastro-intestinaux*

*Fréquents:* nausées, reflux gastro-œsophagien.

*Occasionnels:* diarrhée, flatulence.

*Troubles généraux*

*Fréquents:* frissons.

*Examens complémentaires*

*Fréquent:* baisse de la glycémie.

Les sorties d'étude dues à ces effets indésirables ont globalement été rares.

### **Association avec une sulfonylurée**

Une hypoglycémie a été fréquente dans les deux groupes thérapeutiques (5.1% pour vildagliptine + metformine + glimépiride vs 1.9 % pour placebo + metformine + glimépiride). Un cas sévère d'hypoglycémie a été rapporté dans le groupe vildagliptine. À la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était faible (+ 0.6 kg dans le groupe vildagliptine et 0.1 kg dans le groupe placebo).

Effets indésirables survenus chez les patients ayant pris 50 mg de Galvus deux fois par jour en association avec la metformine et une sulfonylurée (n=157):

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Fréquents:* hypoglycémie

*Système nerveux*

*Fréquents:* sensation vertigineuse, tremblements

*Troubles cutanés:*

*Fréquents:* hyperhidrose

*Troubles généraux*

*Fréquents:* asthénie

#### **4.9. Surdosage**

##### **Signes et symptômes**

*Signes et symptômes*

*Vildagliptine*

Lors des études cliniques, les œdèmes et les douleurs musculaires étaient dose-limitants. Sous 600 mg, une personne a présenté des œdèmes des mains et des pieds ainsi qu'une augmentation excessive de la créatine phosphokinase (CPK), accompagnée de taux élevés d'aspartate-amino-transférase (ASAT), de la protéine C réactive et de la myoglobine. Trois autres personnes de ce groupe posologique ont présenté des œdèmes aux deux pieds, accompagnés, dans deux cas, d'une paresthésie. Tous les symptômes et tous les paramètres de laboratoires se sont normalisés après l'arrêt de la prise du médicament à l'étude.

En cas de surdosage, le médicament doit être arrêté et le patient devrait bénéficier de mesures de soutien tant générales que symptomatiques.

La vildagliptine n'est pas dialysable; son principal métabolite d'hydrolyse peut être éliminé par hémodialyse.

*Metformine*

Même en cas de prise de doses extrêmement élevées de metformine (jusqu'à 85 g), aucune hypoglycémie n'a été observée; toutefois, dans de telles circonstances, une acidose lactique est survenue. L'acidose

lactique est une urgence médicale imposant l'hospitalisation du patient (cf. «Mises en garde et précautions»). Le lactate de même que la metformine peuvent être éliminés par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: A10BD08

*Mécanisme d'action/pharmacodynamique*

#### **Galvumet**

Galvumet combine deux principes actifs hypoglycémisants aux mécanismes d'action différents afin d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints d'un diabète de type 2: la vildagliptine est un inhibiteur de la DPP-4 (dipeptyl-peptidase-4) et la metformine fait partie de la classe des biguanides.

#### Vildagliptine

L'administration de vildagliptine provoque une inhibition de l'activité de la DPP-4, ce qui entraîne une augmentation tant à jeun que postprandiale des taux endogènes de deux incrétines, les hormones GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) et GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*).

Par l'augmentation des taux endogènes de ces deux incrétines, la vildagliptine renforce la sensibilité des cellules bêta au glucose, ce qui entraîne une amélioration de la sécrétion d'insuline glucose dépendante. Chez des diabétiques de type 2, le traitement par 50-100 mg de vildagliptine par jour a entraîné une amélioration significative des marqueurs de la fonction des cellules bêta, y compris de l'HOMA- $\beta$  (*Homeostasis Model Assessment- $\beta$* ), du rapport pro-insuline/insuline et des valeurs mesurées au test de tolérance au glucose si souvent utilisé. Chez les personnes non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne provoque ni stimulation de la sécrétion d'insuline, ni abaissement de la glycémie.

Avec l'augmentation des taux de GLP-1 endogène, la vildagliptine renforce la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui améliore l'adaptation de la libération du glucagon aux glycémies.

L'augmentation accrue du rapport insuline/glucagon dans l'hyperglycémie due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et postprandial, et par conséquent un abaissement de la glycémie.

L'effet connu d'un ralentissement de la vidange gastrique en cas de taux augmentés de GLP-1 ne s'observe pas sous vildagliptine.

#### **Metformine**

La metformine est un antidiabétique oral appartenant à la classe des biguanides. L'effet hypoglycémiant de la metformine repose principalement sur son action contre l'insulino-résistance au niveau hépatique et musculaire. En présence d'insuline, elle réduit aussi bien le taux de glycémie basale que postprandiale. La metformine ne stimule pas la sécrétion d'insuline et n'entraîne pas d'hypoglycémie en monothérapie.

L'effet hypoglycémiant repose sur trois mécanismes:

#### *Au niveau hépatique*

La production hépatique de glucose est largement responsable de l'hyperglycémie à jeun. La metformine réduit la production hépatique du glucose activée par le phénomène de l'insulino-résistance, en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse. Elle s'oppose ainsi également à l'action hyperglycémiant du glucagon. Par ces mécanismes, la metformine diminue l'hyperglycémie à jeun.

#### *Au niveau musculaire*

Les troubles de la captation périphérique du glucose et de son stockage sont largement responsables de l'hyperglycémie postprandiale. La metformine augmente la sensibilité cellulaire à l'insuline en stimulant l'activité tyrosine-kinase du récepteur de l'insuline et favorise ainsi la pénétration cellulaire du glucose. La metformine augmente la capacité de transport de tous les types de transporteurs membranaires du glucose (GLUT). Cet effet de la metformine est particulièrement évident en état hyperglycémique. Elle stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur une enzyme clé, la glycogène-synthétase. Par ces mécanismes, la metformine diminue l'hyperglycémie postprandiale.

#### *Au niveau intestinal*

La metformine ralentit l'absorption intestinale du glucose, réduisant ainsi la charge glucosée postprandiale.

#### *Effets sur le métabolisme lipidique et la fibrinolyse*

Chez l'homme, indépendamment de son action sur la glycémie, la metformine a également des effets positifs sur le métabolisme lipidique. Ceci a été démontré à des doses thérapeutiques dans des études contrôlées à moyen ou long terme: la metformine réduit les taux de cholestérol total et de cholestérol LDL, ainsi que celui des triglycérides. De plus, quelques études ont démontré que la metformine peut augmenter le cholestérol HDL.

Par ailleurs, elle semble être dotée de propriétés fibrinolytiques.

#### *Efficacité clinique*

### **Galvumet**

Il n'existe pas d'études cliniques sur l'efficacité de Galvumet. L'efficacité et la sécurité d'emploi de chacun de ses composants ont déjà été démontrées. L'efficacité et la sécurité d'emploi en cas d'administration combinée des deux composants ont été évaluées lors de deux études cliniques. Ces deux études ont confirmé l'effet bénéfique supplémentaire apporté par la vildagliptine chez les patients dont le diabète de type 2 était mal équilibré sous traitement par la metformine.

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines, portant sur des diabétiques de type 2 dont la glycémie était insuffisamment contrôlée sous une monothérapie par la metformine à des doses  $\geq 2'000$  mg, la vildagliptine associée à la metformine a entraîné une baisse du taux d'HbA<sub>1c</sub> statistiquement significative par rapport au groupe sous metformine et placebo (la différence était de -0.7% en moyenne dans le groupe sous 50 mg de vildagliptine 1x jour et de -1.1% dans celui sous 50 mg de vildagliptine 2x jour).

L'efficacité de la vildagliptine, associée à 1'000 mg de metformine, a été évaluée dans une autre étude clinique en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée totale de 52 semaines (12 semaines pour l'étude principale (n =132) avec une prolongation de 40 semaines (n=71)). L'ajout de la vildagliptine (50 mg une fois par jour) à la metformine a entraîné, à la fin des 12 premières semaines de l'étude (taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen à l'inclusion de 7.7% respectivement 7.9%), une diminution supplémentaire et statistiquement significative du taux moyen d'HbA<sub>1c</sub>, comparé à sa valeur à l'inclusion (0.55%), par rapport au groupe sous metformine et placebo (+0.1%). Après 52 semaines, la différence moyenne par rapport à la valeur à l'inclusion était plus importante – la différence étant statistiquement significative – dans le groupe sous 50 mg de vildagliptine plus metformine que dans n'importe lequel des groupes sous monothérapie par metformine (la différence entre les groupes était de -1.1%).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine 50 mg 2x/jour a été comparée à la pioglitazone 30 mg 1x/jour chez des patients présentant des glycémies contrôlées de manière insuffisante sous metformine. Par rapport à la valeur initiale d'HbA<sub>1c</sub> de 8.4 %, la diminution moyenne s'additionnant à celle obtenue sous metformine était de 0.9% sous vildagliptine et de 1.0% sous pioglitazone. Pour une valeur initiale d'HbA<sub>1c</sub> > 9.0%, la baisse dans les deux groupes de traitement était plus importante, soit de 1.5%. Les patients qui ont reçu de la pioglitazone en plus de la metformine ont présenté une prise pondérale de 1.9 kg, et cette prise pondérale était de 0.3 kg chez ceux qui ont reçu de la vildagliptine en plus de la metformine.

Dans une étude à long terme au cours de laquelle les patients ont été suivis sur une période allant jusqu'à 2 ans, la vildagliptine 50 mg 2x/j a été comparée au glimépiride jusqu'à 6 mg 1x/j chez des patients traités par la metformine. Après 2 ans, l'HbA<sub>1c</sub> avait diminué en moyenne de 0.06% sous l'association vildagliptine/metformine et de 0.14% sous l'association glimépiride/metformine. La modification du poids

corporel était de -0.2 kg sous vildagliptine et de +1.2 kg sous glimépiride. L'incidence des épisodes hypoglycémiques était significativement plus faible dans le groupe sous vildagliptine (2.3 %) que dans celui sous glimépiride (18.2%).

Au cours d'une étude de 52 semaines menée chez des patients dont la glycémie était insuffisamment contrôlée sous metformine, l'addition de vildagliptine 50 mg 2x/j à la metformine a été comparée à l'addition de gliclazide, à une posologie allant jusqu'à 320 mg/j, à la metformine. Après un an, l'HbA1c sous association vildagliptine/metformine avait diminué en moyenne de 0.81% (valeur initiale de l'HbA1c 8.4%) et de 0.85% sous gliclazide/metformine (valeur initiale de l'HbA1c 8.5%); la non-infériorité a été démontrée statistiquement. L'augmentation du poids des patients recevant du gliclazide en plus de la metformine était de 1.4 kg alors que les patients traités par la vildagliptine associée à la metformine enregistraient une prise de poids de 0.1 kg. Dans chacun des deux groupes, cinq patients (1.0%) ont présenté au moins un épisode hypoglycémique.

L'efficacité de l'association à dose fixe de vildagliptine et metformine (titration par paliers jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) a été évaluée au cours d'une étude de 24 semaines en traitement initial chez des patients naïfs de ce principe actif. La valeur initiale moyenne de l'HbA1c de 8.6% a été abaissée de -1.82% lors de la prise de 50 mg/1000 mg de vildagliptine/metformine deux fois par jour, de -1.61% lors de la prise de 50 mg/500 mg de vildagliptine/metformine deux fois par jour, de -1.36% lors de la prise de 1000 mg de metformine deux fois par jour et de -1.09% lors de la prise de 50 mg de vildagliptine deux fois par jour. La diminution de l'HbA1c chez les patients qui présentaient des valeurs de départ moyennes de  $\geq 10\%$  était plus élevée.

L'efficacité et la sécurité de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou d'insuline prémélangée (dose quotidienne moyenne de 41 U) avec ou sans metformine ont été évaluées dans une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, réalisée chez 449 patients. La vildagliptine en association avec l'insuline a significativement diminué le taux d'HbA1c par rapport au placebo: dans la population totale, la réduction ajustée en fonction du placebo a été de -0.72% pour un taux initial moyen d'HbA1c de 8.8%. Dans les sous-groupes traités par l'insuline avec ou sans metformine supplémentaire, la réduction moyenne du taux d'HbA1c, ajustée en fonction du placebo, a été resp. de -0.63 et -0.84%. Des hypoglycémies sont survenues chez resp. 8.4% et 7.2% des patients traités par la vildagliptine et le placebo. Le poids moyen des patients a présenté globalement peu de modifications (+0.2 kg sous vildagliptine et -0.7 kg sous placebo).

L'efficacité et la sécurité de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine ( $\geq 1500$  mg par jour) et le glimépiride ( $\geq 4$  mg par jour) ont été évaluées dans une étude de 24 semaines,

randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée chez 318 patients. La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride a significativement diminué le taux d'HbA<sub>1c</sub> par rapport au placebo: la réduction moyenne ajustée par rapport au placebo a été de -0.76%, pour un taux initial moyen d'HbA<sub>1c</sub> de 8.8%.

### **Vildagliptine**

Deux études en double aveugle, contrôlées contre placebo sur 24 semaines ont été réalisées chez des patients diabétiques de type 2 encore jamais traités. Ces études ont mis en évidence, pour une prise journalière unique de 50 mg de vildagliptine, des modifications moyennes statistiquement significatives de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur initiale et au placebo (-0.8% et -0.5% resp.).

La monothérapie par la vildagliptine a d'autre part été comparée dans plusieurs essais à la metformine, à la rosiglitazone ou à la pioglitazone chez des patients n'ayant encore jamais été traités. Les patients souffraient d'un diabète depuis deux ans en moyenne. La vildagliptine a entraîné dans ces deux études une réduction cliniquement significative de l'HbA<sub>1c</sub> par rapport à la valeur initiale. La non-infériorité a été prouvée par rapport à la rosiglitazone, mais pas par rapport à la metformine et à la pioglitazone.

Dans une étude au long cours de 2 ans, la vildagliptine 50 mg 2x/j a été comparée avec le gliclazide jusqu'à 320 mg/j. Après 2 ans, l'HbA<sub>1c</sub> avait diminué en moyenne de 0.6% sous gliclazide. Sous vildagliptine, on a rapporté une prise pondérale moins importante ainsi que moins d'épisodes hypoglycémiques (0.7%) que sous gliclazide (1.6 kg et 1.7%).

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, de 52 semaines a été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque congestive (classe I-III selon la NYHA) afin de déterminer l'effet de la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois par jour (N=128) sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport au placebo (N=126). La vildagliptine n'a pas été associée à une modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ni à une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante. L'incidence des événements cardiovasculaires survenus pendant l'étude a globalement été équilibrée entre le bras vildagliptine et le bras placebo. Dans le sous-groupe en classe III selon la NYHA, l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires a été plus élevée sous vildagliptine que sous placebo (31.9% vs 21.3%). Les différences ont surtout été dues au taux plus élevé de FA et de syndrome coronarien aigu. Lors de l'évaluation de ces différences, il faut tenir compte du fait qu'il existait un déséquilibre en termes de facteurs de risque cardiovasculaires en faveur du placebo et que le nombre d'événements cardiovasculaires était faible. Ces données ne permettent donc pas de conclure avec une sécurité suffisante à l'existence d'un risque accru chez les patients en classe III selon la NYHA. Il n'y a pas eu de différence quant à l'efficacité.

### *Risque cardiovasculaire*

Une méta-analyse de 37 études cliniques de phase III et IV (durée de traitement de 2 semaines à  $\geq 2$  ans) n'a montré aucune différence cliniquement significative du risque cardiovasculaire entre la vildagliptine (en monothérapie ou en association; N=9599) et les produits de comparaison (substances actives ou placebo; N=7102): le rapport des risques estimé ponctuellement entre la vildagliptine et les comparateurs pour le critère composite d'évaluation d'événement cardiovasculaire indésirable majeur (MACE: décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) était de 0.82 [intervalle de confiance à 95% 0.61-1.1]). Les résultats du rapport des risques estimé ponctuellement pour les composantes MACE individuelles étaient ainsi concordants.

Les études sur le traitement combiné avec la metformine ont été décrites précédemment.

### **Metformine**

L'étude randomisée prospective UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) a démontré l'effet bénéfique à long terme d'un contrôle intensif de la glycémie chez les patients souffrant d'un diabète de type 2. L'analyse des résultats chez les patients en surcharge pondérale traités par la metformine et chez qui le régime seul avait échoué, a mis en évidence:

- une diminution significative du risque absolu de complications liées au diabète dans le groupe sous metformine (29.8 événements/1'000 patients-années) par rapport au régime seul (43.3 événements/1 000 patients-années)  $p=0.0023$  et par rapport aux groupes sous traitement combiné par sulfonylurées (SU) ou sous monothérapie par l'insuline (40.1 événements/1'000 patients-années)  $p=0.0034$
- une diminution significative du risque absolu de la mortalité liée au diabète: 7.5 événements/1'000 patients-années sous metformine, 12.7 événements/1'000 patients-années sous régime seul ( $p=0.017$ )
- une diminution significative du risque absolu de la mortalité globale: 13.5 événements/1'000 patients-années sous metformine contre 20.6 événements/1'000 patients-années sous régime seul ( $p=0.011$ ), et contre 18.9 événements/1'000 patients-années pour les groupes sous SU combinées ou monothérapie par l'insuline ( $p=0.021$ )
- une diminution significative du risque absolu d'infarctus du myocarde: 11 événements/1'000 patients-années sous metformine contre 18 événements/1'000 patients-années sous régime seul ( $p=0.01$ )

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

#### **Galvumet**

Les études de bioéquivalence ayant comparé trois dosages (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1'000 mg) de Galvumet contre la combinaison libre de vildagliptine et de metformine aux doses correspondantes ont permis de démontrer que la biodisponibilité de la vildagliptine de même que celle de la metformine étaient identiques.

L'alimentation n'influence ni l'importance quantitative ni la vitesse de l'absorption de la vildagliptine. La  $C_{max}$  et l'AUC de la metformine diminuaient de 26% resp. 7% en cas d'administration en même temps que la prise de nourriture, et la résorption de la metformine était retardée ( $T_{max}$ , 2.0 à 4.0 h). Ces modifications de la  $C_{max}$  et de l'AUC sont cohérentes mais moins marquées que celles observées après prise de metformine seule en même temps que de la nourriture. Les effets de l'alimentation sur la pharmacocinétique des deux composants de Galvumet, la vildagliptine et la metformine, étaient comparables à ceux observés en cas de prise d'une combinaison libre de vildagliptine et de metformine en même temps que de la nourriture.

#### **Vildagliptine**

La vildagliptine est rapidement résorbée, avec une biodisponibilité par voie orale de 85%. La concentration plasmatique maximale est atteinte après env. 1 h. L'influence de l'alimentation sur l'absorption n'est pas pertinente. La prise de nourriture ne réduit pas l'exposition globale (AUC).

#### **Metformine**

Après administration orale, le  $T_{max}$  est de 2.5 h et l'absorption est complète après 6 h. On admet que l'absorption a essentiellement lieu dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité absolue en cas de dose de 500 mg ou de 850 mg est d'env. 50-60% chez une personne en bonne santé. Après prise orale d'une dose unique de 500-2'500 mg, la  $C_{max}$  observée n'augmente pas proportionnellement à la dose administrée, en relation probablement avec un mécanisme saturable. Aux posologies usuelles de metformine, des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures, et sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Lors des études cliniques contrôlées, les  $C_{max}$  observées n'ont pas excédé 4 µg/ml, même aux doses maximales.

La nourriture diminue et ralentit l'absorption de la metformine. Après administration d'une dose de 850 mg et la prise de nourriture, une diminution de la  $C_{\max}$  de 40 %, une diminution de l'AUC de 25 % et un allongement de 35 minutes du  $T_{\max}$  ont été observés. La signification clinique de ces modifications est encore inconnue à ce jour.

### *Distribution*

#### **Vildagliptine**

La vildagliptine n'est que peu liée aux protéines plasmatiques (9.3%) et se répartit régulièrement entre le plasma et les globules rouges. Le volume de distribution moyen de la vildagliptine à l'état d'équilibre est de 71 l après administration intraveineuse ( $V_{ss}$ ).

#### **Metformine**

La liaison aux protéines plasmatiques de la metformine est négligeable. La metformine diffuse en partie dans les érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent probablement un compartiment secondaire de distribution.

Le volume de distribution moyen est de l'ordre de 63-276 l.

Il n'est pas établi si la metformine passe la barrière placentaire et si elle parvient dans le lait maternel. Chez la rate, de faibles quantités sont retrouvées dans le lait maternel.

### *Métabolisme*

#### **Vildagliptine**

La vildagliptine est largement métabolisée (69% de la dose), en partie par la DPP4. Le principal métabolite formé par hydrolyse, LAY151 (57% de la dose), est inactif. De plus, il existe un produit d'hydrolyse amide (4% de la dose). La vildagliptine n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P450.

#### **Metformine**

Chez l'être humain, la metformine n'est pas métabolisée.

### *Elimination*

#### **Vildagliptine**

85% de la dose sont éliminés par voie urinaire et 15% de la dose se retrouvent dans les fèces. La vildagliptine inchangée représente 23% de la dose. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 h.

### **Metformine**

La metformine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. La clairance rénale est de > 400 ml/min, et donc de 3.5 fois supérieure à la clairance de la créatinine. L'élimination intervient principalement par sécrétion tubulaire active. Après administration orale, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 6.5 heures. Dans le sang complet, la demi-vie se situe à près de 17.6 heures.

Chez le sujet ayant une fonction rénale normale, la metformine ne s'accumule pas dans l'organisme à la posologie usuelle recommandée (1'500-2'000 mg).

#### *Cinétique pour certains groupes de patients*

##### *Sexe*

### **Vildagliptine**

Aucunes différences au niveau de la pharmacocinétique de la vildagliptine n'ont été observées entre les hommes et les femmes.

#### *Patients âgés*

### **Vildagliptine**

Chez les patients de plus de 70 ans, les concentrations plasmatiques sont augmentées. Les changements d'exposition à la vildagliptine ne sont toutefois pas cliniquement significatifs.

#### *Insuffisance hépatique*

### **Vildagliptine**

L'exposition à la vildagliptine après une dose unique de 100 mg n'était pas augmentée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée; en cas d'insuffisance hépatique sévère par contre, elle était augmentée de 22% (limite supérieure de l'IC 68%).

#### *Insuffisance rénale*

### **Vildagliptine**

Dans une étude pharmacocinétique, l'AUC de la vildagliptine a augmenté en moyenne d'un facteur 1.4, 1.7 et 2 chez des patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine [CrCl] comprise entre 50 et <80 ml/min), modérée (CrCl entre 30 et <50 ml/min) et sévère

(CrCl <30 ml/min) par rapport à l'AUC chez les volontaires sains. L'AUC du métabolite LAY151 a augmenté d'un facteur 1.6, 3.2 et 7.3 et celle du métabolite BQS867 a augmenté d'un facteur 1.4, 2.7 et 7.3 chez les patients présentant une insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère. Des données limitées indiquent que l'exposition à la vildagliptine était aussi élevée chez les patients atteints d'une néphropathie au stade terminal (ESRD) que chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'AUC du LAY151 était 6.8 fois plus élevée chez les patients atteints d'une ESRD que chez les patients présentant une fonction rénale normale.

La vildagliptine était éliminée de manière limitée par hémodialyse (3% au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures, commencée 4 heures après l'administration).

### **Metformine**

En cas d'atteinte de la fonction rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine, respectivement la demi-vie d'élimination prolongée, avec un risque d'accumulation.

### **Données précliniques**

Des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez l'animal avec les principes actifs contenus dans Galvumet. Aucune nouvelle toxicité liée à la combinaison n'a été mise en évidence. Les données suivantes proviennent d'études menées sur la vildagliptine ou la metformine prises seules.

### **Vildagliptine**

Dans une étude de distribution chez le rat, les concentrations mesurées dans les reins et dans le foie étaient de 10-30 fois plus élevées dans les tissus que dans le plasma.

Pour des concentrations *in vitro* et des concentrations plasmatiques *in vivo* chez le chien, situées nettement au-dessus des valeurs d'exposition à la C<sub>max</sub> chez l'homme pour 50 mg de vildagliptine (80-260 fois dans les mesures *in vitro* et 43 fois dans les valeurs *in vivo*), on a observé un effet inhibiteur sur les canaux sodiques cardiaques, une diminution des taux de dépolarisation des fibres de Purkinje, un ralentissement de la conduction dans des cœurs isolés de lapin et un élargissement du QRS à l'ECG chez le chien.

Une étude de carcinogénicité a été effectuée chez le rat avec une dose orale jusqu'à 900 mg/kg (environ 370 fois l'exposition AUC de 50 mg chez l'homme) sur deux ans. Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs due à la vildagliptine n'a été constatée. Une étude de carcinogénicité avec des doses orales atteignant 1'000 mg/kg (près de 420 fois l'exposition AUC observée chez l'homme avec une dose de 50 mg) d'une durée de deux ans a été menée chez la souris. L'incidence du cancer du sein chez les souris femelles était augmentée sous une dose environ 260 fois plus élevée que la dose humaine de 50 mg de vildagliptine; les tumeurs mammaires n'étaient pas plus fréquentes à des doses de l'ordre de 100 fois supérieures à l'exposition humaine. L'incidence des hémangiosarcomes était augmentée chez des rats mâles avec une exposition AUC de  $\geq 74$  fois celle de la dose humaine de 50 mg de vildagliptine et chez des souris femelles exposées à des doses de l'ordre de 260 fois l'exposition humaine. Aucune augmentation significative de l'incidence des hémangiosarcomes n'a été observée pour des doses de vildagliptine équivalent à environ 27 fois l'exposition humaine chez les mâles et à environ 100 fois chez les femelles.

La vildagliptine n'a pas eu d'effet mutagène dans une série de tests de mutagénicité, tel que le test de rétro-mutation d'Ames et un test d'aberration chromosomique de lymphocytes humains. Un test micro-nucléique oral sur moelle osseuse chez le rat et la souris n'a pas révélé de potentiel clastogène ou aneugène avec des doses allant jusqu'à 2'000 mg/kg ou équivalent à environ 2'000 fois la dose humaine. Un Comet Assay sur le foie de souris *in vivo* avec les mêmes doses a également donné un résultat négatif.

Dans une étude de toxicité sur 13 semaines chez le singe *Cynomolgus*, des lésions cutanées ont été rapportées pour des doses  $\geq$  à 5 mg/kg/j. Ces lésions concernaient uniquement les extrémités (mains, pieds, oreilles et queue).

Avec 5 mg/kg/j (une exposition AUC se situant légèrement au-dessus de l'exposition humaine avec la dose de 50 mg), seules des phlyctènes ont pu être observées. Celles-ci étaient réversibles malgré la poursuite du traitement et n'étaient pas associés à des anomalies histopathologiques.

Des desquamations et des exfoliations, ainsi que la formation de croûtes et des lésions de la queue avec des atteintes histopathologiques ont été constatés pour des doses supérieures à 20 mg/kg/j (correspondant à environ 5 fois l'exposition AUC humaine avec la dose de 50 mg).

Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à  $\geq 80$  mg/kg/j.

Les lésions cutanées étaient réversibles (jusqu'à 80 mg/kg au moins) lorsque le traitement était interrompu avant l'apparition de nécroses.

Il n'a pas été observé de lésions cutanées chez l'homme, ni chez aucune autre espèce, ayant été traité par la vildagliptine.

## **Metformine**

Des données issues d'études précliniques, basées sur des essais portant sur la sécurité pharmacologique, la toxicité après administration répétée, la génotoxicité, la carcinogénicité et la toxicité de reproduction n'ont fourni aucun indice suggérant des risques particuliers pour l'utilisation chez l'homme.

### *Toxicité de reproduction*

La metformine n'a aucune influence sur la fertilité, ne fait preuve d'aucun effet tératogène et n'affecte pas le développement du nouveau-né.

### *Mutagénicité*

Tous les résultats de tests (test d'Ames, test de mutation génétique, test d'aberrations chromosomiques, test micro-nucléique) ont montré que la metformine n'a pas d'effet mutagène ou clastogène.

### *Carcinogénicité*

La metformine n'est pas carcinogène chez les rongeurs à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour (rat) ou 1'500 mg/kg/jour (souris).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hydroxypropylcellulose, Stéarate de magnésium, Basic coating premix white Basic coating premix yellow.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

Galvumet 50/500 mg : 10283302 : 18 mois

Galvumet 50/850 mg: 10283303 : 18 mois

Galvumet 50/1000 mg: 10283301 : 24 mois

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

#### *Remarques concernant le stockage*

Conserver à moins de 30°C et à l'abri de l'humidité dans son emballage original. Galvumet devrait être conservé hors de la portée des enfants.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:**

Blister en PA/AL/PVC/Alu

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

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

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch 6343

### **Contact Tunisie**

Novartis Pharma Services AG,

Rue du Lac Turkana

Immeuble Marjane El Bouhaira 1er étage

Les Berges du Lac 1053 – Tunis

Tél: +216 71 961 137 Fax: +216 71 962 031

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Galvumet 50/500 mg : 10283302

Galvumet 50/850 mg: 10283303

Galvumet 50/1000 mg: 10283301

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Galvumet® 50mg/1000mg AMM N° 10283301 Obtenue le 22/01/2013

Galvumet® 50/500 mg : AMM N° 10283302 obtenue le 23/06/2014

Galvumet® 50/850 mg: AMM N° 10283303 obtenue le 04/06/2015

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Octobre 2017

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans Objet

## **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I. Sur prescription médicale