RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Galvus Met® 50 mg/500 mg

Galvus Met® 50 mg/850 mg

Galvus Met® 50 mg/1000 mg

2. COMPOSITION

Principes actifs	Quantité par comprimé de 50/500mg	**Quantité par comprimé de 50/850mg**	Quantité par comprimé de 50/1000mg
Vildagliptine	50.00	**50.0**	50.0
Métformine hydrochloride	500.00	**850.0**	1000.0

Liste des excipients :

Galvus Met 50 mg/500 mg

Noyau du comprimé :

- Hydroxypropylcellulose
- Stéarate de magnésium[1]

Pelliculage :

- Hypromellose (E464)
- Dioxyde de titane (E171)
- Oxyde de fer jaune (E172)
- Oxyde de fer rouge (E172)
- Macrogol 4000
- Talc

[1] *: Origine végétale*

Galvus Met 50 mg/850 mg et Galvus Met 50 mg/1000 mg

Noyau du comprimé :

- Hydroxypropylcellulose

- Stéarate de magnésium[1]

Pelliculage :

- Hypromellose (E464)

- Dioxyde de titane (E171)

- Oxyde de fer jaune (E172)

- Macrogol 4000

- Talc

[1] *: Origine végétale*

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

Comprimé pelliculé. Boîte de 60.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1.Indications thérapeutiques

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

Galvus Met est indiqué en complément d'un régime alimentaire et de l'activité physique chez les patients chez lesquels une monothérapie par chlorhydrate de metformine ou par vildagliptine n'a pas permis d'obtenir un contrôle suffisant de la glycémie, ou chez les patients déjà sous traitement par une association libre de chlorhydrate de metformine et de vildagliptine.

Galvus Met est indiqué en association avec une sulfonylurée (c.-à-d. en triple association) en complément d'un régime alimentaire 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.

Galvus Met est indiqué en association avec l'insuline pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients chez lesquels le régime alimentaire, 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 ajusté de façon individuelle en se fondant sur l'efficacité et la tolérance. Lors de l'utilisation de Galvus Met, la dose maximale recommandée de 100 mg de vildagliptine par jour ne doit pas être dépassée.

La dose initiale recommandée de Galvus Met doit se fonder sur le traitement par vildagliptine et/ou par metformine en cours jusque-là. Afin de réduire les effets indésirables gastro-

intestinaux de la metformine, la dose quotidienne totale de metformine doit être prise en 2 à 3 doses identiques réparties dans la journée au moment des repas, Galvus Met étant pris 2 fois par jour.

Instauration du traitement

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 à 1000 mg), il faudra commencer le traitement par Galvus Met 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 Galvus Met avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg, à 50 mg/850 mg ou à 50 mg/1000 mg 2 fois par jour.

Dose initiale chez les patients passant d'une association libre de metformine et de vildagliptine à Galvus Met

En se fondant sur la dose actuellement prise de metformine ou de vildagliptine, il faudra commencer le traitement par Galvus Met avec les comprimés dosés à 50 mg/500 mg, à *50 mg/850 mg ou à 50 mg/1000 mg.*

Traitement associé

Utilisation en association avec l'insuline ou une sulfonylurée

En se fondant sur la dose actuelle de metformine, le traitement par Galvus Met 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 présentant des troubles de la fonction hépatique

L'utilisation de Galvus Met n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients dont les taux d'ASAT ou d'ALAT sont > 2.5 × la limite supérieure de la normale (voir « Mises en garde et précautions »).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) doit être vérifié avant de commencer un traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) et par la suite au moins une fois par an. La fonction rénale doit être vérifiée plus souvent, p. ex. tous les 3 à 6 mois, chez les patients présentant un risque élevé de progression d'une insuffisance rénale ainsi que chez les patients âgés.

Avant d'envisager un traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) chez des patients présentant un DFG < 60 ml/min, les facteurs augmentant le risque d'acidose lactique doivent être vérifiés (voir « Mises en garde et précautions »). En raison de son principe actif, la metformine, Galvus Met est contre-indiqué chez les patients présentant un DFG < 30 ml/min (voir « 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/1.73 m²**	**Metformine**	**Vildagliptine**
60–89	La dose quotidienne maximale s'élève à 3000 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 avec Galvus Met seul est considérée comme nécessaire.		

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

Patients âgés

Étant donné que la metformine est éliminée par voie urinaire et que les patients âgés ont tendance à avoir une fonction rénale réduite, la fonction rénale doit être régulièrement contrôlée chez les patients âgés prenant des produits contenant de la metformine (comme Galvus Met).

Galvus Met ne doit être utilisé chez les patients âgés que si leur fonction rénale est normale (voir « Contre-indications » et « Mises en garde et précautions »).

Enfants et adolescents
L'efficacité et la sécurité de Galvus Met n'ont pas été démontrées chez les patients de moins de 18 ans. Par conséquent, l'utilisation de Galvus Met n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques.

4.3.Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.
- Acidose lactique, acidocétose diabétique ou précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) (voir « Posologie/Mode d'emploi » et « Mises en garde et précautions »).
- États 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 (voir « 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.
- Insuffisance hépatique (voir « Posologie/Mode d'emploi », « Mises en garde et précautions » et « Effets indésirables »).
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement (voir « Grossesse, Allaitement »).

4.4.Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Galvus Met

De manière générale

Galvus Met n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients insulinodépendants. Galvus Met ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1, ni chez les patients présentant une acidocétose.

Hypoglycémies

Les patients recevant Galvus Met 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

Insuffisance hépatique

La vildagliptine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, y compris chez les patients dont les taux d'ASAT ou d'ALAT sont > 2.5 × la limite supérieure de la normale avant le traitement.

Par conséquent, Galvus Met n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Surveillance des enzymes hépatiques

Des cas de troubles de la fonction hépatique (y compris de rares cas d'hépatite) ont été rapportés. Les patients étaient alors en général asymptomatiques, sans manifestations cliniques, et les tests de la fonction hépatique se sont normalisés après l'arrêt du traitement. Des tests de la fonction hépatique sont indiqués avant le début du traitement par Galvus Met, afin de déterminer les valeurs de base des patients. Durant le traitement par Galvus Met, la fonction hépatique doit être contrôlée à intervalles de trois mois durant la première année, puis périodiquement. Chez les patients développant une augmentation des taux des transaminases, ces tests doivent être répétés et, en cas de confirmation du résultat, le patient devra être surveillé à intervalles raccourcis jusqu'à la normalisation. En cas d'augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT à ≥ 3 × la limite supérieure de la normale, il est recommandé d'arrêter le traitement par Galvus Met.

Le traitement par Galvus Met devra être arrêté chez les patients développant un ictère ou d'autres signes d'une dysfonction hépatique.

Après l'arrêt du traitement par Galvus Met et la normalisation des tests de la fonction hépatique, le traitement par Galvus Met ne doit 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 toxicologiques non cliniques, des lésions cutanées telles que la formation de phlyctènes et des ulcérations des extrémités ont été rapportées chez les singes sous vildagliptine (voir le paragraphe « Données précliniques »). Bien qu'une incidence accrue des lésions cutanées n'ait pas été observée lors des essais cliniques, l'expérience est limitée chez les patients souffrant de complications cutanées du diabète. Une surveillance des affections de la peau à la recherche de phlyctènes et d'ulcères est donc recommandée, comme cela se fait dans la pratique courante chez les patients diabétiques.

Myopathie/Rhabdomyolyse

En rapport avec la prise de Galvus Met, des cas de myopathie se manifestant sous la forme d'une douleur, d'une faiblesse ou d'une sensibilité musculaires associées à une concentration fortement accrue de créatine kinase (CK, à une concentration dix fois plus élevée que la limite supérieure de la normale) ont été rapportés. La myopathie peut parfois survenir sous la forme d'une rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë en raison d'une myoglobinurie et des cas de décès se sont rarement produits.

Les médecins doivent prescrire Galvus Met avec prudence chez les patients présentant des facteurs prédisposant à une rhabdomyolyse. Un taux de créatine kinase doit être déterminé avant le début du traitement dans les situations suivantes :

- Insuffisance rénale
- Hypothyréose non contrôlée
- Antécédents personnels ou familiaux d'affections musculaires héréditaires
- Antécédents de toxicité musculaire avec une statine ou un fibrate
- Dépendance à l'alcool
- Personnes âgées (≥ 65 ans): la nécessité d'une telle mesure doit être prise en considération en présence d'autres facteurs de prédisposition à une rhabdomyolyse
- Sexe féminin

Dans de telles situations, le risque d'un traitement doit être considéré par rapport au bénéfice éventuel.

Metformine

Insuffisance cardiaque

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

Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication métabolique très rare (3 cas pour 100 000 patients-années) mais grave, 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, lequel doit expliquer à son patient quels sont les signes évoquant une acidose lactique.

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

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 Galvus Met). La consommation excessive d'alcool, une insuffisance 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 (voir « 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 Galvus Met) doivent 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 (voir « Surdosage »).

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée

Chez les patients souffrant d'une maladie mitochondriale connue, comme l'encéphalomyopathie mitochondriale avec acidose lactique et épisodes pseudo-AVC (syndrome MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), l'utilisation de la metformine n'est pas recommandée, car il existe un risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques, ce qui peut conduire à une aggravation de la maladie.

Si des signes et symptômes évoquant un syndrome MELAS ou un MIDD se développent après la prise de metformine, celle-ci doit être immédiatement interrompue et un examen diagnostique initié.

Fonction rénale (voir « Contre-indications »)

Le DFG doit être contrôlé avant le début du traitement puis à intervalles réguliers par la suite (voir « Posologie/Mode d'emploi »). Les produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) 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 (voir « Contre-indications »).

Utilisation concomitante de médicaments qui peuvent influencer la fonction rénale ou l'exposition à la metformine

L'utilisation concomitante de médicaments qui peuvent influencer la fonction rénale, entraînant des modifications hémodynamiques significatives ou inhibant le transport rénal, et qui peuvent augmenter l'exposition systémique à la metformine, doit se faire avec prudence.

Produits de contraste contenant de l'iode

L'administration intravasculaire de produits de contraste contenant de l'iode pour des examens radiographiques (urographie intraveineuse (UIV), angiographie, etc.) peut entraîner une accumulation de metformine et un risque accru d'acidose lactique. La prise de produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) 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 utilisant un produit de contraste, et uniquement après contrôle de la fonction rénale et avec des valeurs stables (voir « Posologie/Mode d'emploi » et « Interactions »).

Consommation d'alcool

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

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'une insuffisance hépatique.

Taux de vitamine B12

La metformine peut réduire le taux sérique de vitamine B12. Le risque de taux réduit de vitamine B12 augmente parallèlement à la dose de metformine et à la durée du traitement. Il est recommandé de contrôler la concentration sérique de vitamine B12 à intervalles réguliers (p. ex. une fois par an). Une diminution du taux sanguin de vitamine B12 ne s'accompagne que rarement d'une anémie et semble rapidement réversible à l'arrêt de l'administration de metformine et/ou d'un traitement de supplémentation par de la vitamine B12. Un contrôle des paramètres hématologiques au moins une fois par an est indiqué chez les patients sous Galvus Met. Toute perturbation doit faire l'objet d'investigations appropriées et, le cas échéant, des mesures adéquates doivent être prises.

Interventions chirurgicales

La prise de produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) doit être arrêtée 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.

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

Une acidocétose et/ou une acidose lactique doivent être immédiatement recherchées chez les diabétiques de type 2 jusque-là bien contrôlés sous Galvus Met et qui présentent subitement des modifications des paramètres biologiques ou une affection clinique (notamment s'il s'agit d'une affection indéterminée ou mal définie). En cas de survenue d'une acidose, la prise de Galvus Met doit être immédiatement arrêtée et les mesures appropriées doivent être prises sans tarder.

Hypoglycémie

Une hypoglycémie ne se produit généralement pas sous traitement par Galvus Met seul, elle peut toutefois survenir en cas de prise calorique insuffisante ou d'activité physique intense 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 alcoolique, sont plus enclins à présenter des hypoglycémies. Une hypoglycémie peut être difficile à reconnaître chez les patients âgés et chez ceux sous bêtabloquants.

Les sulfonylurées sont connues pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant Galvus Met 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 Galvus Met.

Perte du contrôle de la glycémie

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

4.5.Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Galvus Met

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

Vildagliptine

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées avec les médicaments habituellement prescrits en association 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

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 tels médicaments avec des produits contenant de la metformine (comme Galvus Met) 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 (p. ex. bêta-bloquants, clonidine, guanéthidine, réserpine).

Inducteurs enzymatiques/Inhibiteurs enzymatiques

Vildagliptine

Comme la vildagliptine n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP450, il est peu probable qu'elle interagisse avec les médicaments concomitants métabolisés par le CYP450 ou ayant un effet inhibiteur ou inducteur sur ces enzymes.

Effet de Galvus Met sur d'autres médicaments

La metformine réduit la concentration plasmatique du furosémide (C_{max} de 33%, ASC 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.

Effet d'autres médicaments sur Galvus Met

Interactions influençant les effets de la metformine

Réduction de l'effet hypoglycémiant

Les glucocorticoïdes (systémiques et locaux), les β2-sympathomimétiques, les diurétiques, les phénothiazines (p. 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%, ASC de 15%) sans modification significative de la clairance rénale.

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

Médicaments qui diminuent la clairance de la metformine (inhibiteurs d'OCT2 et de MATE)

L'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec les systèmes de transport tubulaires rénaux usuels intervenant dans l'élimination de la metformine par les reins (par exemple, inhibiteurs du transporteur de cations organiques 2 [OCT2] / « multidrug and toxin extrusion » [MATE] comme la ranolazine, le vandétanib, le dolutégravir et la cimétidine) peut amplifier l'exposition systémique à la metformine.

La cimétidine augmente la C_{max} de la metformine de 60% et l'ASC de 40%. La demi-vie d'élimination de la metformine n'est pas affectée. D'autres principes actifs (amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprime 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 doivent être soigneusement surveillés en cas de traitement par des produits contenant de la metformine (comme Galvus Met).

Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la glycémie.

De même, la glycémie peut être réduite par les bêta-bloquants, cet effet étant cependant nettement moins marqué pour les bêta-bloquants cardiosélectifs (β1-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 H2, 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 d'une insuffisance rénale due aux

diurétiques (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 alcoolique aiguë sous traitement par la metformine, notamment en cas de jeûne préalable ou en présence d'une dénutrition ou d'une insuffisance hépatique, le risque d'acidose lactique est augmenté.

4.6.Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'emploi de Galvus Met chez la femme enceinte. Les expérimentations animales ont révélé une toxicité sur la reproduction de la vildagliptine à doses élevées. Pour la metformine, les expérimentations animales n'ont révélé aucune toxicité sur la 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 (voir « Données précliniques »). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. Galvus Met ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

Les expérimentations animales ont révélé que tant la vildagliptine que la metformine passent dans le lait maternel. On ignore 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 d'hypoglycémies chez le nouveau-né en lien avec la metformine et en l'absence de données sur la vildagliptine chez l'être humain, Galvus Met ne doit pas être utilisé par les femmes qui allaitent (voir « Contre-indications »).

Fertilité

Aucune étude portant sur l'influence de Galvus Met 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 les effets sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines n'a été effectuée. Les patients souffrant de vertiges ne doivent par conséquent pas conduire de véhicules, ni utiliser des machines.

4.8.Effets indésirables

Galvus Met

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

De rares cas d'angioedème 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 rares cas d'insuffisance 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 mesures consécutives ou lors de la dernière consultation pendant 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 d'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 associé par vildagliptine et metformine ; chez les patients ayant reçu de la metformine seule, ce taux s'élevait à 18.1%.

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

Les effets indésirables relevés au cours d'études en double aveugle lors desquelles les patients ont 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 fréquents » (≥ 1/10) ; « fréquents » (≥ 1/100 à < 1/10) ; « occasionnels » (≥ 1/1000 à < 1/100) ; « rares » (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; « très rares » (< 1/10 000) ; « fréquence inconnue» (ne peut être estimée avec les données disponibles). Dans un même groupe de fréquence, les effets indésirables sont répertoriés par fréquences décroissantes.

Infections et infestations

Très rares : infections des voies aériennes supérieures, rhinopharyngite.

Affections du système nerveux

Fréquent : vertiges, tremblement.

Occasionnel : céphalées.

Affections vasculaires

Occasionnel : œdèmes périphériques.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées.

Occasionnel : diarrhées, constipation.

Affections hépatobiliaires

Occasionnel : cholélithiase et cholécystite.

Rare : transaminases augmentées.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Occasionnel : arthralgie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Occasionnel : hypoglycémie, gain pondéral.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Occasionnel : asthénie.

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

Metformine

Les effets indésirables connus de la metformine sont résumés ci-dessous :

Troubles des systèmes sanguins et lymphatique

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

Fréquent : diminution du taux sanguin de vitamine B_{12}.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : perte de l'appétit.

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

Affections du système nerveux

Fréquent : dysgueusie (3%).

Occasionnel : fatigue.

Affections gastro-intestinales

Fréquent à très fréquent : troubles gastro-intestinaux (5 à 15%) tels que nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

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

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : réactions de la peau 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 :

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, maladie de reflux gastro-œsophagien.

*Occasionnel : d*iarrhée, flatulence.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : frissons.

Investigations

Fréquent : glycémie diminuée.

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

Fréquent : hypoglycémie.

Affections du système nerveux

Fréquent : sensation vertigineuse, tremblement.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : hyperhidrose.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : asthénie.

Effets indésirables après commercialisation

Galvus Met

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

Après 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 population de taille 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 Galvus Met (voir « Mises en garde et précautions»).
- Urticaire, exanthèmes bulleux, exfoliations cutanées locales ou formation de vésicules sur la peau, y compris pemphigoïde bulleuse.
- Vascularite cutanée.
- Pancréatite.
- Rhabdomyolyse (observation après commercialisation. Fréquence inconnue).

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 : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de santé (AMMPS) - Site internet : https://ammps.gov.ma/

4.9.Surdosage

Signes et symptômes

Vildagliptine

Dans les essais cliniques, les œdèmes et les douleurs musculaires étaient dose-limitants. Sous 600 mg, un sujet a présenté des œdèmes des mains et des pieds, ainsi qu'une élévation excessive de la créatine phosphokinase (CPK), associée à une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), de protéine C-réactive et de myoglobine. Trois autres sujets de ce groupe posologique ont souffert d'œdèmes aux deux pieds, s'accompagnant dans deux cas de paresthésies. Tous les symptômes et tous les paramètres biologiques se sont normalisés après l'arrêt de la prise du médicament à l'étude.

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 (voir « Mises en garde et précautions »).

Traitement

Vildagliptine

En cas de surdosage, la prise du médicament doit être arrêtée et le patient doit bénéficier d'un traitement symptomatique et de soutien.

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

Metformine

Le lactate de même que la metformine peuvent être éliminés par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1.Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC : A10BD08

Mécanisme d'action

Galvus Met

Galvus Met combine deux principes actifs hypoglycémiants 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).

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.

Pharmacodynamique

Vildagliptine

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. Le traitement par 50-100 mg de vildagliptine par jour a entraîné chez les patients diabétiques de type 2 une amélioration significative des marqueurs de la fonction des cellules bêta, y compris de l'HOMA-b (Homeostasis Model Assessment-b), du rapport proinsuline/insuline et des paramètres de la sensibilité des cellules bêta du test de tolérance au glucose 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 postprandiale, entraînant un abaissement de la glycémie.

L'effet connu d'un ralentissement de la vidange gastrique en cas de taux augmentés de GLP-1 n'est pas observé sous vildagliptine.

Metformine

En présence d'insuline, elle réduit aussi bien le taux de glucose plasmatique basal que postprandial. 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'insulinorésistance en inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse. Elle s'oppose ainsi également à l'action hyperglycémiante 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 augmente la synthèse intracellulaire du glycogène en stimulant 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 en glucose postprandiale.

*E*ffets 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 est dotée de propriétés fibrinolytiques.

Efficacité clinique

Galvus Met

Il n'existe pas d'études sur l'efficacité clinique de Galvus Met. L'efficacité et la sécurité de chacun de ses composants ont déjà été démontrées. L'efficacité et la sécurité en cas d'administration associée 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 contrôlé sous traitement par la metformine.

Au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines, menée auprès de patients diabétiques de type 2 dont la glycémie était insuffisamment contrôlée sous une monothérapie par la metformine à des doses ≥ 2000 mg, la vildagliptine associée à la metformine a entraîné une baisse du taux d'HbA1c statistiquement plus importante par rapport au groupe sous metformine et placebo (la différence était de -0.7% en moyenne dans le groupe sous 50 mg de vildagliptine 1 fois par jour et de -1.1% dans celui sous 50 mg de vildagliptine 2 fois par jour).

L'efficacité de la vildagliptine associée à 1000 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'HbA1c moyen à l'inclusion de respectivement 7.7% et 7.9%), une diminution supplémentaire et statistiquement significative du taux moyen d'HbA1c, 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 au taux initial d'HbA1c était statistiquement plus importante et plus marquée dans le groupe sous 50 mg de

vildagliptine plus metformine que dans le groupe sous monothérapie par metformine (la différence entre les groupes était de -1.1%).

Dans une étude sur 24 semaines, la dose de 50 mg de vildagliptine 2 fois par jour a été comparée à 30 mg de pioglitazone 1 fois par jour chez des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de manière suffisante sous metformine. Par rapport au taux initial d'HbA1c 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 un taux initial d'HbA1c > 9.0%, cette diminution était plus prononcée dans les deux groupes de traitement, en l'occurrence 1.5%. Chez les patients qui ont reçu de la pioglitazone en plus de la metformine, le poids corporel a augmenté de 1.9 kg, et chez ceux qui ont reçu de la vildagliptine en plus de la metformine, le poids a augmenté de 0.3 kg. Dans une étude au long cours sur une période allant jusqu'à deux ans, la vildagliptine 50 mg 2 fois par jour a été comparée au glimépiride jusqu'à 6 mg 1 fois par jour chez des patients traités par la metformine. Après 2 ans, les taux d'HbA1c avaient en moyenne baissé de 0.06% sous l'association vildagliptine/metformine et de 0.14% sous l'association glimépiride/metformine. La variation du poids corporel était de -0.2 kg sous vildagliptine et de +1.2 kg sous glimépiride. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était significativement inférieure dans le groupe recevant la vildagliptine (2.3%) par rapport au groupe recevant le 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 2 fois par jour à la metformine a été comparée à l'addition de gliclazide, à une posologie allant jusqu'à 320 mg par jour, à la metformine. Après un an, l'HbA1c avait diminué en moyenne de 0.81% sous l'association vildagliptine/metformine (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 d'une durée 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 initiales moyennes de ≥ 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 respectivement de -0.63 et -0.84%. Des hypoglycémies sont survenues chez 8.4% des patients traités par la vildagliptine et chez 7.2% des patients traités par 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 (≥ 1500 mg par jour) et le glimépiride (≥ 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'HbA1c par rapport au placebo : la réduction moyenne ajustée par rapport au placebo a été de -0.76%, pour un taux initial moyen d'HbA1c 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 variations moyennes statistiquement significatives de l'HbA1c par rapport à la valeur initiale (-0.8% et -0.5%, respectivement) et au placebo.

La monothérapie avec 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'HbA1c 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 deux ans, la vildagliptine 50 mg 2 fois par jour a été comparée au gliclazide jusqu'à 320 mg par jour. Après deux ans, l'HbA1c avait diminué en moyenne de 0.5% sous vildagliptine et de 0.6% sous gliclazide. Sous vildagliptine, une prise pondérale moins importante (0.75 kg) ainsi que moins d'épisodes hypoglycémiques (0.7%) que sous gliclazide (respectivement 1.6 kg et 1.7%) ont été rapportés.

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 ≥ 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 produits de comparaison 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 associé 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 alimentaire 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/1000 patients-années) par rapport au régime alimentaire seul (43.3 événements/1000 patients-années) p = 0.0023 et par rapport aux groupes sous traitement associé avec des sulfonylurées (SU) ou sous monothérapie avec de l'insuline (40.1 événements/1000 patients-années) p = 0.0034;

- une diminution significative du risque absolu de la mortalité liée au diabète :
  7.5 événements/1000 patients-années sous metformine,
  12.7 événements/1000 patients-années sous régime alimentaire seul (p = 0.017) ;

- une diminution significative du risque absolu de la mortalité globale :
  13.5 événements/1000 patients-années sous metformine contre
  20.6 événements/1000 patients-années sous régime alimentaire seul (p = 0.011), et contre
  18.9 événements/1000 patients-années pour les groupes sous SU associées ou sous monothérapie avec de l'insuline (p = 0.021) ;

- une diminution significative du risque absolu d'infarctus du myocarde :
  11 événements/1000 patients-années sous metformine contre
  18 événements/1000 patients-années sous régime alimentaire seul (p = 0.01).

5.2.Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Galvus-Met

Les études de bioéquivalence ayant comparé trois dosages (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1000 mg) de Galvus Met contre l'association 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 Cmax et l'ASC de la metformine ont diminué de respectivement 26% et 7% en cas d'administration en même temps que la prise de nourriture, et la résorption de la metformine a été retardée (Tmax, 2.0 à 4.0 h). Ces modifications de la Cmax et de l'ASC 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 Galvus Met, la vildagliptine et la metformine, étaient comparables à ceux observés en cas de prise d'une association libre de vildagliptine et de metformine en même temps que de la nourriture.

Vildagliptine

La vildagliptine est rapidement résorbée, avec une biodisponibilité orale de 85%. La concentration plasmatique maximale est atteinte après env. 1 h. L'absorption n'est pas significativement influencée par la prise de nourriture. Cette dernière n'affecte pas l'exposition totale (ASC).

Metformine

Après administration orale, le Tmax est de 2.5 h et l'absorption est complète après 6 h. On suppose que l'absorption a essentiellement lieu dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité absolue d'une dose de 500 mg ou de 850 mg est d'env. 50 à 60% chez une personne en bonne santé. Après la prise orale d'une dose unique de 500 à 2500 mg, la C_{max} observée montre une augmentation moins que proportionnelle 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 Cmax de 40%, une diminution de l'ASC de 25% et un allongement de 35 minutes du Tmax ont été observés. La signification clinique de ces variations 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 (Vss) après administration intraveineuse.

Metformine

La liaison de la metformine aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse en partie dans les érythrocytes. Le pic sanguin est plus faible que le pic plasmatique et est atteint

approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent probablement un compartiment secondaire de distribution.

Le volume de distribution moyen est de l'ordre de 63 à 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 DPP-4. LAY151 (57% de la dose), le principal métabolite formé par hydrolyse, est inactif. De plus, il existe un produit d'hydrolyse de l'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.

Élimination

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 > 400 ml/min, et donc 3.5 fois supérieure à la clairance de la créatinine. L'élimination s'effectue donc 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.

En cas de fonction rénale normale, la metformine ne s'accumule pas dans l'organisme à la posologie usuelle (1500 à 2000 mg).

Cinétique pour certains groupes de patients

Sexe

Vildagliptine

Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la vildagliptine n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Troubles de la fonction hépatique

Vildagliptine

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

Troubles de la fonction rénale

Vildagliptine

Dans une étude pharmacocinétique, l'ASC 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 (clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 50 et < 80 ml/min), modérée (ClCr entre 30 et < 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min) par rapport à l'ASC chez les sujets sains. L'ASC 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 respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Des données limitées de patients atteints d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRT) indiquent que l'exposition à la vildagliptine est similaire à celle observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'ASC du LAY151 était 6.8 fois plus élevée chez les patients atteints d'une IRT que chez les patients présentant une fonction rénale normale.

La vildagliptine a été 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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance rénale est diminuée proportionnellement à celle de la créatinine, respectivement la demi-vie d'élimination prolongée, avec un risque d'accumulation.

Patients âgés

Vildagliptine

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

5.3.Données de sécurité préclinique

Des études d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été menées chez l'animal avec les principes actifs contenus dans Galvus Met. Aucune nouvelle toxicité liée à l'association 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 menée chez le rat, les concentrations mesurées dans les reins et dans le foie étaient de 10 à 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 basées sur la Cmax chez l'homme pour 50 mg de vildagliptine (80 à 260 fois dans les mesures in vitro et 43 fois dans les mesures in vivo), 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 ont été observés.

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 pour la reproduction n'ont fourni aucun indice suggérant des risques particuliers pour l'utilisation chez l'homme.

Toxicité à long terme (ou toxicité d'administration répétée)

Vildagliptine

Une étude de carcinogénicité a été effectuée chez le rat sur 2 ans avec des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 370 fois l'exposition [ASC] observée chez l'homme avec une dose de 50 mg). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs due à la vildagliptine n'a été constatée. Une étude de carcinogénicité d'une durée de deux ans avec des doses orales atteignant 1000 mg/kg (jusqu'à 420 fois l'exposition [ASC] observée chez l'homme avec une dose de 50 mg) 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 environ 100 fois supérieures à l'exposition humaine. L'incidence des hémangiosarcomes était augmentée chez des souris mâles avec une exposition [ASC] de ≥ 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 équivalant 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, tels que le test de mutation réverse sur des bactéries (test d'Ames) et un test d'aberration chromosomique de lymphocytes humains. Un test oral du micronoyau sur moelle osseuse chez le rat et la souris n'a pas révélé de potentiel clastogène ou aneugène avec des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg ou équivalant à environ 2000 fois la dose humaine. Un test des comètes 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 réalisée chez le singe Cynomolgus, des lésions cutanées ont été rapportées pour des doses ≥ 5 mg/kg/j. Ces lésions concernaient uniquement les extrémités (mains, pieds, oreilles et queue).

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

Des desquamations et des exfoliations, ainsi que la formation de croûtes et des lésions de la queue accompagnées de modifications histopathologiques ont été constatées pour des doses

supérieures à 20 mg/kg/j (correspondant à environ 5 fois l'exposition [ASC] humaine avec la dose de 50 mg).

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

Les lésions cutanées ont été réversibles (jusqu'à 80 mg/kg au moins) lorsque le traitement a été 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 traitée par la vildagliptine.

Mutagénicité

Metformine

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

Carcinogénicité

Metformine

La metformine n'est pas carcinogène chez les rongeurs à des doses allant jusqu'à 900 mg/kg/jour (rat) ou 1500 mg/kg/jour (souris).

Toxicité pour la reproduction

Metformine

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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1.Incompatibilités

Sans objet

6.2.Durée de conservation

24 mois

6.3.Précautions particulières de conservation

Stabilité

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

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C. Conserver à l'abri de l'humidité dans l'emballage d'origine. Galvus Met doit être conservé hors de la portée et de la vue des enfants.

6.4.Nature du conditionnement primaire

Plaquettes thermoformées Alu/Alu (PA/ALU/PVC).

6.5.Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A (Liste I).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché au Maroc : NOVARTIS PHARMA MAROC S.A

Date de publication : Septembre 2026