RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CO-VILDUS® 50 mg / 1000 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION

Principe actif

- Vildagliptine……..……..50,00 mg
- Metformine HCL……1000,00mg

Listes des excipients

- HPC KLUCEL EXF
- Ethanol 96 %*
- Stéarate de magnésium

Pelliculage

- Opadry Jaune OY-22920**
- Ethanol 96 %*
- Eau purifiée*

(*) : Composant ne figure pas dans la formule finale.
(**) : La composition unitaire de l'Opadry jaune OY-22920 est : HPMC 2910/Hypromellose, Dioxyde de titane, Macrogol/PEG et Oxyde de fer jaune.

3. FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION

CO-VILDUS®, comprimés pelliculés, sont conditionnés dans des blisters OPA/PVC/ALU / Aluminium dosée à 50 mg en Vildagliptine et 1000 mg en chlorhydrate de Metformine. Le produit se présente en boîtes de 30 et **60 comprimés pelliculés.**

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CO-VILDUS® est indiqué chez les adultes atteints de diabète de type 2 en complément d'un régime et d'exercices physiques pour améliorer le contrôle de la glycémie :
- Comme traitement initial lorsque le diabète n'est pas suffisamment contrôlé par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls,
- Comme traitement chez les patients insuffisamment contrôlés par le chlorhydrate de Metformine ou la Vildagliptine seuls ou qui sont déjà traités par l'association de Vildagliptine et de chlorhydrate de Metformine, sous forme de comprimés séparés,
- En tant que thérapie combinée - en association avec d'autres médicaments, y compris l'insuline, lorsque ceux-ci ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie.

Limitations importantes d'utilisation :
CO-VILDUS® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique, car il ne serait pas efficace dans ces situations.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

CO-VILDUS® est recommandé pour les adultes de 18 ans et plus.
En fonction de la dose actuelle de vildagliptine et/ou de metformine du patient, CO-VILDUS® peut être initié à la concentration de 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir. La dose journalière recommandée est de 100 mg de vildagliptine plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.
Les patients recevant la vildagliptine et la metformine dans des comprimés séparés peuvent passer à CO-VILDUS® contenant les mêmes doses de chaque composant.

Chez les patients naïfs de tout traitement, CO-VILDUS® peut être initié à la dose de 50mg/500 mg une fois par jour et augmenté progressivement jusqu'à une dose maximale de 50mg/1000 mg deux fois par jour après évaluation de l'adéquation de la réponse thérapeutique.

La dose de CO-VILDUS® utilisée dans le cadre d'un traitement d'association avec le SU ou l'insuline fournirait de la vildagliptine dosée à 50 mg deux fois par jour (100 mg de dose quotidienne totale) et une dose de metformine similaire à la dose déjà prise.

Lorsqu'elle est utilisée en association avec une sulfonylurée, une dose plus faible de la sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Le traitement d'association initial ou le maintien du traitement d'association doivent être individualisés et sont laissés à la vigilance du personnel de santé.

Des doses supérieures à 100 mg de vildagliptine ne sont pas recommandées.

L'utilisation d'un traitement antihyperglycémiant dans la prise en charge du diabète de type 2 doit être individualisée sur la base de l'efficacité et de la tolérance. La dose initiale recommandée de CO-VILDUS® doit être basée sur le régime actuel du patient en vildagliptine et/ou en chlorhydrate de metformine.

Populations particulières

- *Insuffisance rénale*

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

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

CO-VILDUS® est contre-indiqué chez les patients dont le DFG est <30 ml/min en raison de son composant metformine.

Les recommandations posologiques suivantes s'appliquent à la metformine et à la Vildagliptine, utilisées séparément ou en association, chez les patients présentant une insuffisance rénale. Si aucun dosage adéquat de CO-VILDUS® n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés au lieu de l'association à dose fixe.

Tableau 1 : Adaptation de la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

DFG ml/min	Metformine	Vildagliptine
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg*. Une réduction de la dose peut être envisagée si la fonction rénale diminue.	La dose quotidienne maximale est de 100 mg.
45-59	La dose initiale ne doit pas être supérieure à 1000 mg, la dose quotidienne maximale étant de 2000 mg*.	La dose quotidienne maximale est de 50 mg.
30-44	La dose initiale ne doit pas être supérieure à 500 mg, avec une dose quotidienne maximale de 1000 mg.	
<30	La metformine est contre-indiquée	

**Si des doses de metformine supérieures à celles pouvant être obtenues avec CO-VILDUS® seul sont jugées nécessaires.*

- *Insuffisance hépatique*

CO-VILDUS® n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques ou biologique d'insuffisance hépatique, y compris les patients avec un pré-traitement ALAT ou ASAT qui est 2,5 fois supérieur à la limite supérieure de la normale.

- *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Comme la metformine est excrétée par les reins et que les patients âgés ont tendance à présenter une diminution de la fonction rénale, les patients âgés prenant des produits contenant de la metformine (tels que CO-VILDUS®) doivent faire surveiller régulièrement leur fonction rénale.

- *Population pédiatrique (moins de 18 ans)*

CO-VILDUS® ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents (< 18 ans). La sécurité et l'efficacité de l'association Vildagliptine / Metformine HCl chez cette catégorie d'âge n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Mode et voie d'administration

Voie orale.

CO-VILDUS® doit être pris pendant les repas afin de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux associés au chlorhydrate de metformine.

Si une dose de CO-VILDUS® est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient. Une double dose ne doit pas être prise le même jour.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique).
- Précoma diabétique.
- Insuffisance rénale sévère (DFG< 30 ml/min).
- Affections aiguës susceptibles d'altérer la fonction rénale, telles que :

- ✓ Déshydratation,
- ✓ Infection grave,
- ✓ Choc,
- ✓ Administration intravasculaire de produits de contraste iodés.

- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire, telle que :
  - ✓ Insuffisance cardiaque ou respiratoire,
  - ✓ Infarctus du myocarde récent,
  - ✓ Choc.
- Insuffisance hépatique.
- Intoxication alcoolique aiguë, alcoolisme.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde et précautions d'emploi

Générales

CO-VILDUS® n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients nécessitant de l'insuline. CO-VILDUS® ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Acidose lactique

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

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

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

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

Administration d'un produit de contraste iodé

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

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée

Chez les patients présentant une maladie mitochondriale connue telle que le syndrome d'encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et pseudo-épisodes vasculaires cérébraux (MELAS) et le diabète avec surdité de transmission maternelle (MIDD), la metformine n'est pas recommandée en raison du risque d'exacerbation de l'acidose lactique et de complications neurologiques pouvant conduire à une aggravation de la maladie.

En cas de signes et symptômes évocateurs du syndrome MELAS ou du MIDD après la prise de metformine, le traitement par la metformine doit être interrompu immédiatement et un bilan diagnostique doit être réalisé rapidement.

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite. La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompu dans des situations pouvant altérer la fonction rénale. Les médicaments concomitants susceptibles d'affecter la fonction rénale, d'entrainer une modification hémodynamique significative, ou d'inhiber le transport rénal et d'augmenter l'exposition systémique à la metformine, doivent être utilisés avec prudence.

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par l'association Vildagliptine / Metformine HCl.

Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par CO-VILDUS® afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par CO-VILDUS® à intervalles de 3 mois pendant la première année puis régulièrement par la suite. En cas d'élévation des transaminases, un second bilan hépatique sera effectué afin de confirmer les résultats et une surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ≥ 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le traitement par CO-VILDUS®.

Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter CO-VILDUS®.

Un traitement par CO-VILDUS® ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement et d'une normalisation du bilan hépatique.

Lésions cutanées

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

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

Pancréatite aiguë
L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë.
En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine doit être arrêtée ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être ré-administrée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

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

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

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec l'association Vildagliptine / Metformine HCl. Seules sont disponibles les informations suivantes pour chacune des substances actives séparément.

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

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

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

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

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

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

Chlorhydrate de metformine

Utilisations concomitantes déconseillées

- *Alcool :*

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

- *Produits de contraste iodés :*

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

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

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

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

L'utilisation concomitante de médicaments interférant avec les systèmes de transport tubulaires rénaux communs impliqués dans l'élimination rénale de la metformine (par exemple les inhibiteurs du système de transport cationique organique-2 [OCT2] / les inhibiteurs de MATE [*multidrug and toxin extrusion*] tels que la Ranolazine, le Vandétanib, le Dolutégravir et la Cimétidine) peut augmenter l'exposition systémique à la metformine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

Des études menées chez les animaux ont mis en évidence l'excrétion de la vildagliptine et la metformine dans le lait. On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel, mais

la metformine y est excrétée en faibles quantités. En raison à la fois du risque potentiel d'hypoglycémie chez le nouveau-né lié à la metformine et de l'absence de données chez l'Homme avec la vildagliptine, CO-VILDUS® ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de l'association Vildagliptine / Metformine HCl sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de tolérance proviennent d'un total de 6197 patients traités par la vildagliptine/metformine dans des essais randomisés contrôlés *versus* placebo. Parmi ces patients, 3 698 patients ont reçu la vildagliptine/metformine et 2 499 patients ont reçu le placebo/metformine.

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec l'association Vildagliptine / Metformine HCl. Cependant, la bioéquivalence de l'association Vildagliptine / Metformine HCl avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée.

La majorité des effets indésirables étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. L'utilisation de la vildagliptine est associée au risque de développement de pancréatite. Une acidose lactique a été rapportée suite à l'utilisation de la metformine, notamment chez les patients ayant une insuffisance rénale sous-jacente.

Liste tabulée des effets indésirables :

Les effets indésirables observés dans les essais cliniques en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en monothérapie et en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la Vildagliptine et la Metformine (médicament pris individuellement ou en association fixe), ou en association avec d'autres médicaments anti-diabétiques dans les études cliniques et au cours de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes – Effets indésirables	**Fréquence**
Infections et infestations	
Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
Rhinopharyngite	Fréquent

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Peu fréquent
Perte d'appétit	Peu fréquent
Diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} et acidose lactique	Très rare*
Affections du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Tremblements	Fréquent
Goût métallique	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Vomissements	Fréquent
Diarrhées	Fréquent
Nausées	Fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Fréquent
Flatulence	Fréquent
Constipation	Fréquent
Douleurs abdominales, y compris hautes	Fréquent
Pancréatite	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires	
Hépatite	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hyperhidrose	Fréquent
Prurit	Fréquent
Eruption	Fréquent
Dermatite	Fréquent
Erythème	Peu fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse	Indéterminée**
Vascularite cutanée	Indéterminée**
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgies	Fréquent
Myalgies	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	Fréquent
Fatigue	Peu fréquent
Frissons	Peu fréquent
Œdèmes périphériques	Peu fréquent

Investigations	
Anomalies des tests de la fonction hépatite	Peu fréquent
* Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu de la metformine en monothérapie et qui n'ont pas été observés chez les patients ayant reçu l'association fixe de vildagliptine+metformine. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine pour des informations supplémentaires. ** Sur la base de l'expérience post-commercialisation.	

Description des effets indésirables sélectionnés

Vildagliptine

Insuffisance hépatique :

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

Angioedèmes :

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

Hypoglycémie :

Une hypoglycémie peu fréquente a été observée lors de l'utilisation de la vildagliptine en monothérapie (0,4%) dans les études comparatives contrôlées en monothérapie avec un comparateur actif ou un placebo (0,2%). Aucun événement d'hypoglycémie grave ou sévère n'a été rapporté. En cas d'utilisation en association avec la metformine, une hypoglycémie est survenue chez 1% des patients traités par la vildagliptine et chez 0,4% des patients traités par le placebo. En cas d'association avec un pioglitazone, une hypoglycémie est survenue chez 0,6% des patients traités par la vildagliptine et chez 1,9% des patients traités par le placebo. En cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant, une hypoglycémie est survenue chez 1,2% des patients traités par la vildagliptine et chez 0,6% des patients traités par le placebo. En cas d'association avec un sulfamide hypoglycémiant et la metformine, une hypoglycémie est survenue chez 5,1% des patients traités par la vildagliptine et chez 1,9% des patients traités par le placebo. Chez les patients prenant de la vildagliptine en association avec l'insuline, l'incidence de l'hypoglycémie était de 14% avec la vildagliptine et 16% avec le placebo.

Metformine

Diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} :

Une diminution de l'absorption de la vitamine B_{12} avec diminution des taux sériques a été très rarement observée chez des patients traités au long cours par metformine. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégaloblastique.

Fonction hépatique :

Des cas isolés d'anomalies des tests de la fonction hépatique ou d'hépatite qui se sont résolus après l'arrêt de la metformine ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La notification des effets indésirables des médicaments après autorisation de mise sur le marché est importante. Elle permet la surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé notifient tout effet indésirable suspecté via le Système National de Pharmacovigilance : Agence Marocaine du Médicament et des Produits de Santé (AMMPS) – Site web : www.ammps.gov.ma

4.9 Surdosage

Aucune donnée n'est disponible concernant le surdosage par l'association Vildagliptine / Metformine HCl.

Vildagliptine

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Symptômes :

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

Chlorhydrate de metformine

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

Prise en charge :

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, associations d'hypoglycémiants oraux

Code ATC : A10BD08.

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

Vildagliptine

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

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

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

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

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

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

Metformine

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

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

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

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

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

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

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

<u>Efficacité et sécurité cliniques</u>

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

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

vildagliptine et metformine et de -1,0% avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de +1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine *versus* +0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.
Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg/jour – dose moyenne à 2 ans : 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose moyenne quotidienne : 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 7,3%, les diminutions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,4% avec l'association vildagliptine et metformine et de -0,5% avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de -0,2 kg *versus* +1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7%) que dans le groupe glimépiride (16,2%). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA_{1c} était similaire aux valeurs initiales dans les deux groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.
Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne : 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg/jour). Après 1 an, les réductions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,81% avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4%) et de -0,85% avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,5%) ; la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95% -0,11 – 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de +0,1 kg en comparaison à +1,4 kg avec le gliclazide.
Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d'HbA_{1c} a diminué de -1,82% avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de -1,61% avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de -1,36% avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de -1,09% avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,6%. La diminution du taux d'HbA_{1c} chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} ≥10,0% était plus importante.
Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine (≥1500 mg par jour) et du glimépiride (≥4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8% était de -0,76%.
Une étude multicentrique de 5 ans, randomisée, en double aveugle (VERIFY) a été menée chez les patients diabétiques de type 2 pour évaluer l'effet d'un traitement précoce associant la vildagliptine à la metformine (n=998) par rapport au traitement initial standard de metformine en monothérapie suivie de l'association avec la vildagliptine (groupe de traitement séquentiel) (n=1 003) chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. L'association de la vildagliptine 50 mg deux fois par jour à la metformine a entrainé une réduction relative statistiquement et cliniquement significative du risque de « délai avant échec confirmé du traitement initial » (valeur HbA_{1c} ≥7%) par rapport à la metformine en monothérapie dans le traitement de patients naïfs diabétiques de type 2 pendant la durée de l'étude de 5 ans (HR

[95%CI] : 0,51 [0,45-0,58] ; p<0,001). L'incidence de l'échec du traitement initial (valeur HbA_{1c} ≥7%) était de 429 (43,6%) patients dans le groupe de traitement en association et de 614 (62,1%) patients dans le groupe de traitement séquentiel.
Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé *versus* placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou pré-mélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (n=276) ou sans metformine concomitante (n=173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée *versus* placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8% était -0,72%. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne *versus* placebo de l'HbA_{1c} était de -0,63% et -0,84%, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4% et 7,2% dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (-0,7 kg).
Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA_{1c} quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (-0,5% versus -0,2%). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9% *versus* 29,6%).

Risque cardiovasculaire
Une méta-analyse des évènements cardiovasculaires adjudiqués de façon indépendante et prospective à partir de 37 études cliniques de phase III et IV en monothérapie et en association d'une durée allant jusqu'à plus de 2 ans (exposition moyenne de 50 semaines pour la vildagliptine et de 49 semaines pour les comparateurs), a été réalisée et a montré que le traitement par vildagliptine n'était pas associé à une augmentation du risque cardiovasculaire par rapport aux comparateurs. Le critère composite d'évaluation des évènements indésirables cardiovasculaires majeurs (EICM) adjudiqués comprenant infarctus aigu du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardiovasculaire était similaire pour la vildagliptine et pour le groupe comparateur combinant comparateurs actifs et placebo [le risque ratio évalué selon Mantel-Haenszel (RR M-H) est de 0,82 (IC 95% 0,61-1,11)]. Un EICM est survenu chez 83 des 9 599 (0,86%) patients traités par la vildagliptine et chez 85 des 7 102 (1,20%) patients traités par le comparateur. Une évaluation spécifique de chaque type d'EICM n'a pas montré d'augmentation du risque (RR M-H similaires). Une insuffisance cardiaque (IC) confirmée définie comme une IC nécessitant une hospitalisation ou la survenue d'un premier épisode d'IC a été déclarée chez 41 (0,43%) patients traités par la vildagliptine et 32 (0,45%) patients traités par le comparateur avec un RR M-H de 1,08 (IC 95% 0,68-1,70).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine
Absorption
La bioéquivalence entre l'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine aux trois dosages (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg et 50 mg/1000 mg) *versus* l'association libre de

comprimés de vildagliptine et de chlorhydrate de metformine aux doses correspondantes a été démontrée.
Les aliments ne modifient pas l'importance et la vitesse de l'absorption de la vildagliptine présente dans l'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans l'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine 50 mg/1000 mg sont diminuées lorsque le médicament est pris avec des aliments, avec une diminution de la C_{max} de 26%, de l'ASC de 7% et un allongement du T_{max} (2,0 à 4,0 heures).
Les informations ci-dessous concernent les propriétés pharmacocinétiques de chacune des substances actives de l'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine.

Vildagliptine

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques des patients

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

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

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

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

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

Metformine

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec l'association de la vildagliptine et le chlorhydrate de metformine. Aucune nouvelle toxicité liée à l'association n'a été mise en évidence. Les données ci-après sont les résultats des études menées avec la vildagliptine ou avec la metformine séparément.

Vildagliptine

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

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

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

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

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

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée).

Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée. Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes a été observée, avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et de 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine) respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque significatif pour l'Homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'occurrence de ces tumeurs chez une seule espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels ces tumeurs ont été observées.
Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été observées à des doses ≥ 5 mg/kg/jour. Elles étaient situées de manière constante au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). A la dose de 5 mg/kg/jour (représentant à peu près l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été observées. Elles ont été réversibles malgré la poursuite du traitement et n'ont pas été associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation, une exfoliation, des croûtes et des plaies sur la queue, accompagnées des modifications histopathologiques correspondantes, ont été observées à des doses ≥ 20 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à des doses ≥ 80 mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'ont pas été réversibles chez les singes traités avec 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

Metformine

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Sans objet.

6.2 Durée de conservation

24 mois.

6.3 Précautions particulières de conservation

Le produit doit être conservé à une température ne dépassant pas 30°C dans l'emballage original à l'abri de l'humidité.

6.4 Nature du conditionnement primaire

CO-VILDUS®, comprimés pelliculés, sont conditionnés dans des blisters OPA/PVC/ALU / Aluminium dosée à 50 mg en Vildagliptine et 1000 mg en Metformine HCl.

6.5 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Tableau A.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : AFRIC-PHAR

Date de publication : SEPTEMBRE 2026