

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eucreas 50 mg/850 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vildagliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 660 mg de metformine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale, de couleur jaune, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « SEH » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Eucreas est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Adultes

Selon la dose actuelle de metformine du patient, Eucreas peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir. La dose quotidienne recommandée est de 100 mg de vildagliptine plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les patients recevant de la vildagliptine et de la metformine sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place les comprimés d'Eucreas qui contiennent les mêmes doses de chaque composant.

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

L'utilisation de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec d'autres antidiabétiques n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

La prise d'Eucreas pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine (voir également rubrique 5.2).

#### Informations supplémentaires dans les populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant Eucreas doit être surveillée régulièrement (voir rubrique 4.4). Eucreas n'a pas été étudié chez les patients de plus de 75 ans. Son utilisation est donc déconseillée chez ces patients.

#### *Enfants et adolescents (moins de 18 ans)*

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Générales

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

#### Acidose lactique

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

#### *Diagnostic de l'acidose lactique*

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

#### Insuffisance rénale

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

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

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### *Surveillance des enzymes hépatiques*

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par Eucreas afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par Eucreas 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  $\geq 3$  fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le traitement par Eucreas. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Eucreas.

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

#### Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II selon la classification NYHA (New York Heart Association), l'expérience du traitement par la vildagliptine est limitée. L'utilisation de la vildagliptine devra donc se faire avec prudence chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III-IV selon la classification NYHA, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population.

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ; Eucreas est par conséquent contre-indiqué dans cette population (voir rubrique 4.3).

#### Lésions cutanées

Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie (voir rubrique 5.3). Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

#### Intervention chirurgicale

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

#### Administration de produits de contraste iodés

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

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec Eucreas. Seules sont disponibles les informations suivantes pour chacune des substances actives séparément.

##### Vildagliptine

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

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

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

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

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

##### Metformine

###### *Associations déconseillées*

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

Les substances actives cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire communs et ainsi retarder l'élimination de la metformine, ce qui pourrait augmenter le risque d'acidose lactique. Une étude menée chez des volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à la dose de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique à la metformine (ASC) de 50 %. Par conséquent, une surveillance étroite du contrôle glycémique, une adaptation de la dose dans l'intervalle posologique recommandé et des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (voir rubrique 4.4).

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

###### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

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

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

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Eucreas chez la femme enceinte. Pour la vildagliptine, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées. Pour la metformine, des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. Des études effectuées chez l'animal avec la vildagliptine et la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais des effets fœtotoxiques ont été observés à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Eucreas ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Des études menées chez les animaux ont montré que la vildagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait. Il n'est pas établi si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel humain, 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, Eucreas ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec Eucreas. Cependant, la bioéquivalence d'Eucreas avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Les données présentées ci-après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine.

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

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

De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été

administrée en association avec un IEC. La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine (tableau 1) et en monothérapie (tableau 2) sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 3 sont basés sur les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible en Europe. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Nausées
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Hypoglycémie

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

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

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

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

##### *Vildagliptine*

**Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1 855)**

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Constipation
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Arthralgie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu Fréquent	Hypoglycémie

<b>Infections et infestations</b>	
Très rare	Infection des voies respiratoires supérieures
Très rare	Rhinopharyngite
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques

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

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

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

### *Metformine*

**Tableau 3 Effets indésirables connus de la metformine**

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B <sub>12</sub> et acidose lactique*
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Goût métallique
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite**
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire

\* Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques a été très rarement observée chez des patients recevant un traitement au long cours par la metformine. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégalo-blastique.

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

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

## **4.9 Surdosage**

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

### *Vildagliptine*

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage avec la vildagliptine proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris de la vildagliptine pendant 10 jours. A la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés ainsi que des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'œdèmes et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations

des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'ASAT, de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

### *Metformine*

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

### Prise en charge

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'hypoglycémisants oraux, code ATC : A10BD08

Eucreas 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.

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> ≥ 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 %).

### 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 antihyperglycémiant, 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 la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Eucreas

#### *Absorption*

La bioéquivalence entre Eucreas 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 Eucreas. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans Eucreas 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 d'Eucreas.

### 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 entraîne une diminution de la  $C_{\max}$  (19 %) par rapport à l'administration à jeun. Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

Après administration orale de [ $^{14}\text{C}$ ] 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 ( $\geq 70$  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 fécès 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  $\mu\text{g/ml}$ . Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ( $C_{\max}$ ) n'ont pas excédé 4  $\mu\text{g/ml}$ , 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.

#### *Métabolisme*

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

#### *Élimination*

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec les substances associées dans Eucreas. 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  $\geq 150$  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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  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  $\geq 80$  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, basées sur des études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène, et la toxicité sur la reproduction, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Hydroxypropylcellulose

Stéarate de magnésium

*Pelliculage :*

Hypromellose

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol 4000

Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

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

A conserver dans l'emballage d'origine (plaquette thermoformée) à l'abri de l'humidité.

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

Plaquette thermoformée Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al)

Boîtes de 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimés pelliculés et boîtes de 120 (2x60), 180 (3x60) ou 360 (6x60) comprimés pelliculés en conditionnements multiples.

Toutes les présentations et tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières

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

Novartis Europharm Limited

Wimblehurst Road

Horsham

West Sussex, RH12 5AB

Royaume-Uni

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

EU/1/07/425/001-006  
EU/1/07/425/013-015

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

14.11.2007

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

30.10.2008

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eucreas 50 mg/1000 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vildagliptine et 1000 mg de chlorhydrate de metformine (correspondant à 780 mg de metformine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale, de couleur jaune foncé, à bords biseautés, portant l'inscription « NVR » gravée sur une face et « FLO » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Eucreas est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant à leur dose maximale tolérée de metformine en monothérapie orale, ou chez les patients déjà traités par l'association de vildagliptine et de metformine sous forme de comprimés séparés.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Adultes

Selon la dose actuelle de metformine du patient, Eucreas peut être initié à la dose de 50 mg/850 mg ou de 50 mg/1000 mg deux fois par jour, un comprimé le matin et l'autre le soir. La dose quotidienne recommandée est de 100 mg de vildagliptine plus 2000 mg de chlorhydrate de metformine.

Les patients recevant de la vildagliptine et de la metformine sous forme de comprimés séparés peuvent prendre à la place les comprimés d'Eucreas qui contiennent les mêmes doses de chaque composant.

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

L'utilisation de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec d'autres antidiabétiques n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

La prise d'Eucreas pendant ou juste après la prise d'aliments peut diminuer les symptômes gastro-intestinaux associés à la metformine (voir également rubrique 5.2).

#### Informations supplémentaires dans les populations particulières

##### *Insuffisance rénale*

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

##### *Insuffisance hépatique*

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant ceux présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement supérieurs à 3 fois la limite supérieure à la normale (LSN) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.8).

#### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

La metformine étant éliminée par le rein et compte tenu du fait que la fonction rénale des patients âgés a tendance à être diminuée, la fonction rénale des patients âgés prenant Eucreas doit être surveillée régulièrement (voir rubrique 4.4). Eucreas n'a pas été étudié chez les patients de plus de 75 ans. Son utilisation est donc déconseillée chez ces patients.

#### *Enfants et adolescents (moins de 18 ans)*

Eucreas ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Générales

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

#### Acidose lactique

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

#### *Diagnostic de l'acidose lactique*

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

#### Insuffisance rénale

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



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

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

#### Insuffisance hépatique

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

#### *Surveillance des enzymes hépatiques*

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Des contrôles de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'instauration d'un traitement par Eucreas afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par Eucreas 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  $\geq 3$  fois la limite supérieure à la normale (LSN), il est recommandé d'arrêter le traitement par Eucreas. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Eucreas.

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

#### Insuffisance cardiaque

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II selon la classification NYHA (New York Heart Association), l'expérience du traitement par la vildagliptine est limitée. L'utilisation de la vildagliptine devra donc se faire avec prudence chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III-IV selon la classification NYHA, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population.

La metformine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ; Eucreas est par conséquent contre-indiqué dans cette population (voir rubrique 4.3).

#### Lésions cutanées

Des lésions cutanées à type de vésicules et d'ulcérations ont été observées au niveau des extrémités chez des singes dans des études précliniques de toxicologie (voir rubrique 5.3). Bien qu'aucune augmentation d'incidence des lésions cutanées n'ait été observée dans les essais cliniques, l'expérience chez les patients diabétiques présentant des complications cutanées est limitée. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

#### Intervention chirurgicale

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

#### Administration de produits de contraste iodés

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

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

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été effectuée avec Eucreas. 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'amlopiline, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après une administration concomitante de vildagliptine. Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.

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

##### Metformine

###### *Associations déconseillées*

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

Les substances actives cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (par exemple la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition au niveau des systèmes de transport tubulaire communs et ainsi retarder l'élimination de la metformine, ce qui pourrait augmenter le risque d'acidose lactique. Une étude menée chez des volontaires sains a montré que la cimétidine, administrée à la dose de 400 mg deux fois par jour, augmentait l'exposition systémique à la metformine (ASC) de 50 %. Par conséquent, une surveillance étroite du contrôle glycémique, une adaptation de la dose dans l'intervalle posologique recommandé et des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques qui sont éliminés par sécrétion tubulaire rénale (voir rubrique 4.4).

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

###### *Associations nécessitant des précautions d'emploi*

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

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

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation d'Eucreas chez la femme enceinte. Pour la vildagliptine, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées. Pour la metformine, des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. Des études effectuées chez l'animal avec la vildagliptine et la metformine n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, mais des effets fœtotoxiques ont été observés à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Eucreas ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Des études menées chez les animaux ont montré que la vildagliptine et la metformine sont excrétées dans le lait. Il n'est pas établi si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel humain, 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, Eucreas ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec Eucreas. Cependant, la bioéquivalence d'Eucreas avec la vildagliptine et la metformine co-administrées a été démontrée (voir rubrique 5.2). Les données présentées ci-après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine.

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

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

De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été

administrée en association avec un IEC. La majorité des événements étaient d'intensité faible et se sont résolus au cours du traitement par la vildagliptine.

Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine (tableau 1) et en monothérapie (tableau 2) sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 3 sont basés sur les informations du Résumé des Caractéristiques du Produit de la metformine disponible en Europe. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Nausées
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Hypoglycémie

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

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

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

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

##### *Vildagliptine*

**Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1 855)**

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Constipation
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	Arthralgie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Peu fréquent	Hypoglycémie

<b>Infections et infestations</b>	
Très rare	Infection des voies respiratoires supérieures
Très rare	Rhinopharyngite
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques

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

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

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

### *Metformine*

**Tableau 3 Effets indésirables connus de la metformine**

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très rare	Diminution de l'absorption de la vitamine B <sub>12</sub> et acidose lactique*
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Goût métallique
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Très rare	Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite**
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très rare	Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire

\* Une diminution de l'absorption de la vitamine B12 avec diminution des taux sériques a été très rarement observée chez des patients recevant un traitement au long cours par la metformine. Cette étiologie doit être envisagée si un patient présente une anémie mégalo-blastique.

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

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

## **4.9 Surdosage**

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

### *Vildagliptine*

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage avec la vildagliptine proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris de la vildagliptine pendant 10 jours. A la dose de 400 mg, trois cas de myalgies ont été observés ainsi que des cas isolés de paresthésies légères et transitoires, de fièvre, d'œdèmes et d'augmentation transitoire des taux de lipases. A la dose de 600 mg, un sujet a développé un œdème des pieds et des mains et des élévations

des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'ASAT, de protéine C-réactive (CRP) et de myoglobine. Trois autres sujets ont présenté un œdème des pieds, avec des paresthésies dans deux cas. Tous les symptômes et anomalies biologiques se sont résolus sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude.

### *Metformine*

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

### Prise en charge

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Associations d'hypoglycémifiants oraux, code ATC : A10BD08.

Eucreas 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.

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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> ≥ 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 %).

### Vildagliptine

La vildagliptine agit principalement en inhibant la DPP-4, enzyme responsable de la dégradation des hormones incrétones 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 incrétones GLP-1 et GIP.

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétones, 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 antihyperglycémiant, 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 la metformine après échec du régime alimentaire seul a montré :

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Eucreas

#### *Absorption*

La bioéquivalence entre Eucreas 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 Eucreas. La vitesse et l'importance de l'absorption de la metformine présente dans Eucreas 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 d'Eucreas.

### 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 entraîne une diminution de la  $C_{max}$  (19 %) par rapport à l'administration à jeun. Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise pendant ou en dehors des repas. La biodisponibilité absolue est de 85 %.

#### *Distribution*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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 ( $\geq 70$  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 fécès 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  $\mu\text{g/ml}$ . Dans des essais cliniques contrôlés, les concentrations plasmatiques maximales de metformine ( $C_{\max}$ ) n'ont pas excédé 4  $\mu\text{g/ml}$ , 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.

#### *Métabolisme*

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

#### *Élimination*

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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Des études chez l'animal d'une durée allant jusqu'à 13 semaines ont été réalisées avec les substances associées dans Eucreas. 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  $\geq 150$  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  $\geq 5$  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  $\geq 20$  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  $\geq 80$  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, basées sur des études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité à doses répétées, la génotoxicité, le potentiel carcinogène, et la toxicité sur la reproduction, n'ont révélé aucun risque particulier pour l'Homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Hydroxypropylcellulose  
Stéarate de magnésium

*Pelliculage :*

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

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

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

A conserver dans l'emballage d'origine (plaquette thermoformée) à l'abri de l'humidité.

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

Plaquette thermoformée Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al)  
Boîtes de 10, 30, 60, 120, 180 ou 360 comprimés pelliculés et boîtes de 120 (2x60), 180 (3x60) ou 360 (6x60) comprimés pelliculés en conditionnements multiples.

Toutes les présentations et tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

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

EU/1/07/425/007-012  
EU/1/07/425/016-018

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

14.11.2007

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

30.10.2008