|  |  |
| --- | --- |
| Vildagliptine/metformine  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

Il n'a pas été mené d'essais cliniques thérapeutiques avec Vildagliptine/metformine. Cependant, la bioéquivalence Vildagliptine/metformine avec la vildagliptine et la metformine coadministrées a été démontrée (cf Pharmacocinétique). Les données présentées ci-après concernent l'administration concomitante de vildagliptine et de metformine, lorsque la vildagliptine a été utilisée en traitement adjuvant de la metformine. Il n'a pas été mené d'études dans lesquelles la metformine aurait été utilisée en traitement adjuvant de la vildagliptine.
**Résumé du profil de sécurité :**

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

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés avec la vildagliptine. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquelles cliniques et présentaient un retour à la normale du bilan hépatique après l'arrêt du traitement. Dans les essais contrôlés en monothérapie et en association, d'une durée allant jusqu'à 24 semaines, l'incidence des élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT >= 3 × 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.

**Listes tabulées des effets indésirables :**

***Vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine :***

Les effets indésirables observés dans les études en double aveugle chez les patients qui ont reçu la vildagliptine en monothérapie et en traitement adjuvant sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les effets indésirables présentés dans le tableau 5 sont basés sur les informations du Résumé des caractéristiques du produit de la metformine disponible en Europe.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (>= 1/10) ; fréquent (>= 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100) ; rare (>= 1/10 000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

|  |
| --- |
| Tableau 1 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en traitement adjuvant de la metformine par rapport aux patients recevant le placebo plus la metformine dans les études en double aveugle (n = 208)  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Hypoglycémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Tremblements  |
| Fréquent  | Céphalées  |
| Fréquent  | Sensations vertigineuses  |
| Peu fréquent  | Fatigue  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Nausées  |

*Description des effets indésirables sélectionnés :*

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

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

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

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études cliniques d'une durée de 2 ans ou plus chez des patients traités par l'association vildagliptine et metformine.

***Association avec un sulfamide hypoglycémiant :***

|  |
| --- |
| Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (n = 157)  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Hypoglycémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Sensations vertigineuses, tremblement  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Fréquent  | Hyperhidrose  |
| *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*  |
| Fréquent  | Asthénie  |

*Description des effets indésirables sélectionnés :*

Il n'y a eu aucune sortie d'étude due à des effets indésirables rapportés dans le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride versus 0,6 % dans le groupe placebo + metformine + glimépiride.

L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était fréquente dans les deux groupes (5,1 % pour le groupe vildagliptine + metformine + glimépiride versus 1,9 % pour le groupe placebo + metformine + glimépiride). Un événement hypoglycémique sévère a été rapporté dans le groupe vildagliptine.

A la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était neutre (+ 0,6 kg dans le groupe vildagliptine et - 0,1 kg dans le groupe placebo).

***Association avec de l'insuline :***

|  |
| --- |
| Tableau 3 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double aveugle (n = 371)  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Fréquent  | Diminution de la glycémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Maux de tête, frissons  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Fréquent  | Nausées, reflux gastro-oesophagien  |
| Peu fréquent  | Diarrhées, flatulence  |

*Description des effets indésirables sélectionnés :*

Dans les essais cliniques contrôlés utilisant 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de l'insuline, avec ou sans metformine, l'incidence moyenne de sortie d'étude due aux effets indésirables était de 0,3 % dans le groupe vildagliptine et aucune dans le groupe placebo.

L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était similaire dans les deux groupes de traitement (14,0 % dans le groupe vildagliptine versus 16,4 % dans le groupe placebo). Deux patients ont rapportés des événements hypoglycémiques sévères dans le groupe vildagliptine et 6 patients dans le groupe placebo.

A la fin de l'étude, l'effet sur le poids moyen corporel était neutre (+ 0,6 kg par rapport aux valeurs initiales dans le groupe vildagliptine et aucun changement de poids dans le groupe placebo).

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

*Vildagliptine :*

|  |
| --- |
| Tableau 4 : Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n = 1855)  |
| *Infections et infestations*  |
| Très rare  | Infection des voies respiratoires supérieures  |
| Très rare  | Rhinopharyngite  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Peu fréquent  | Hypoglycémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Sensations vertigineuses  |
| Peu fréquent  | Céphalées  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | OEdèmes périphériques  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Peu fréquent  | Constipation  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| Peu fréquent  | Arthralgie  |

Description des effets indésirables sélectionnés :

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

Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 sur 1855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 sur 1082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé.

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

Aucun nouveau signal de tolérance ou de risque non déjà connu n'a été observé dans des études d'une durée jusqu'à 2 ans chez des patients traités par la vildagliptine en monothérapie.

*Metformine :*

|  |
| --- |
| Tableau 5 : Effets indésirables connus de la metformine  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Très rare  | Diminution de l'absorption de la vitamine B12 et acidose lactique\*  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Goût métallique  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Très fréquent  | Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et perte d'appétit  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Très rare  | Anomalies des tests de la fonction hépatique ou hépatite\*\*  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Très rare  | Réactions cutanées telles qu'érythème, prurit et urticaire  |

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

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

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

**Données après commercialisation :**

|  |
| --- |
| Tableau 6 : Effets indésirables connus de la metformine  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Indéterminé  | Pancréatite  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Indéterminé  | Hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du médicament)  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Indéterminé  | Urticaire, lésions cutanées bulleuses ou desquamantes  |