RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 850 mg de chlorhydrate de metformine.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé contient du benzoate d'alogliptine équivalent à 12,5 mg d'alogliptine et 1 000 mg de chlorhydrate de metformine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Vipdomet 12,5 mg/850 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés jaune clair, oblongs (mesurant environ 21,0 mm de long sur 10,1 mm de large), biconvexes, marqués en creux « 12.5/850 » sur une face et « 322M » sur l'autre.

Vipdomet 12,5 mg/1 000 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés jaune pâle, oblongs (mesurant environ 22,3 mm de long sur 10,7 mm de large), biconvexes, marqués en creux « 12.5/1000 » sur une face et « 322M » sur l'autre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vipdomet est indiqué dans le traitement des patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 :

- en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, ou ceux recevant déjà une association alogliptine-metformine.

- en association à la pioglitazone (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients adultes insuffisamment contrôlés par la dose maximale tolérée de metformine et de la pioglitazone.

- en association à l'insuline (c.-à-d. en trithérapie) en complément au régime et à l'exercice pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients lorsqu'une dose stable d'insuline et de la metformine seule ne suffit pas à apporter un contrôle glycémique adéquat.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour les différents schémas posologiques, Vipdomet existe en comprimés pelliculés dosés à 12,5 mg/850 mg et 12,5 mg/1 000 mg.

Adultes (18 ans et plus) dont la fonction rénale est normale (débit de filtration glomérulaire (DFG) ≥ 90 mL/min)
La dose doit être personnalisée en fonction du schéma thérapeutique actuel du patient.

Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec la dose maximale tolérée de metformine en monothérapie, la dose recommandée est d'un comprimé de 12,5 mg/850 mg ou 12,5 mg/1 000 mg deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 25 mg d'alogliptine plus 1 700 mg ou 2 000 mg de chlorhydrate de metformine par jour, selon la dose de chlorhydrate de metformine déjà prise.

Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec une bithérapie par pioglitazone et la dose maximale tolérée de metformine, la dose de pioglitazone doit être maintenue et Vipdomet doit être administré de manière concomitante ; la dose d'alogliptine doit être de 12,5 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale 25 mg) et la dose de chlorhydrate de metformine similaire à celle déjà prise (850 mg ou 1 000 mg deux fois par jour).

Des précautions doivent être prises lorsque l'alogliptine est utilisée en association à la metformine et à une thiazolidinedione ; en effet, un risque accru d'hypoglycémie a été observé avec cette trithérapie (voir rubrique 4.4). En cas d'hypoglycémie, une réduction de la dose de la thiazolidinedione ou de la metformine peut être envisagée.

Chez les patients qui prenaient auparavant des comprimés distincts d'alogliptine et de metformine (en bithérapie ou dans le cadre d'une trithérapie avec de l'insuline), l'alogliptine et la metformine doivent toutes deux être poursuivies à la posologie quotidienne déjà prise par le patient ; la dose individuelle d'alogliptine doit être divisée par deux dans la mesure où elle sera prise deux fois par jour, et la posologie de metformine doit rester inchangée.

Chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant avec une bithérapie par insuline et la dose maximale tolérée de metformine, Vipdomet doit apporter 12,5 mg d'alogliptine deux fois par jour (dose quotidienne totale 25 mg) et une dose de metformine similaire à celle déjà prise.

Une réduction de la dose d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Dose quotidienne maximale
La dose quotidienne maximale recommandée de 25 mg d'alogliptine ne doit pas être dépassée.

Populations particulières
Patients âgés (65 ans et plus)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, l'alogliptine doit être administrée avec prudence chez les patients âgés en raison du risque de diminution de la fonction rénale dans cette population.

Insuffisance rénale
Le DFG doit être évalué avant toute initiation de traitement par un médicament contenant de la metformine et au moins une fois par an par la suite. Chez les patients dont l'insuffisance rénale risque de progresser et chez les patients âgés, la fonction rénale doit être évaluée plus fréquemment, par exemple tous les 3 à 6 mois.
La dose journalière maximale de metformine doit, de préférence, être répartie en 2 à 3 prises quotidiennes. Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque d'une acidose lactique (voir rubrique 4.4) doivent être évalués avant d'envisager l'initiation d'un traitement par la metformine chez les patients avec un DFG < 60 mL/min.
Si aucun dosage adéquat de Vipdomet n'est disponible, les composants individuels doivent être utilisés à la place de l'association fixe.

DFG mL/min	Metformine	Alogliptine*
60-89	La dose journalière maximale est de 3 000 mg Une diminution de la dose peut être envisagée selon la détérioration de la fonction rénale.	Pas d'adaptation posologique La dose journalière maximale est de 25 mg
45-59	La dose journalière maximale est de 2 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 12,5 mg
30-44	La dose journalière maximale est de 1 000 mg La dose d'initiation ne peut dépasser la moitié de la dose maximale.	La dose journalière maximale est de 12,5 mg
< 30	La metformine est contre-indiquée	La dose journalière maximale est de 6,25 mg

*L'adaptation de la posologie de l'alogliptine repose sur une étude pharmacocinétique où la fonction rénale a été évaluée à l'aide des taux de clairance de la créatinine (ClCr) à partir de la formule de Cockroft-Gault.

Insuffisance hépatique
Vipdomet ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Vipdomet chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Vipdomet doit être pris deux fois par jour en raison des propriétés pharmacocinétiques de la metformine. Il doit également être pris avec les repas pour réduire les événements indésirables gastrointestinaux associés à la metformine. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. Il ne doit pas prendre une double dose au même moment. Dans ce cas, la dose oubliée doit être sautée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou antécédents de réaction d'hypersensibilité grave, notamment réaction anaphylactique, choc anaphylactique et angiœdème, à un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) (voir rubriques 4.4 et 4.8)
- Tout type d'acidose métabolique aiguë (telle que l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique)
- Pré-coma diabétique
- Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)
- Affection aiguë susceptible d'altérer la fonction rénale telle que :
    - déshydratation
    - infection grave
    - choc
- Maladie aiguë ou chronique pouvant entraîner une hypoxie tissulaire (voir rubrique 4.4) telle que :
    - insuffisance cardiaque ou respiratoire
    - infarctus du myocarde récent
    - choc
- Insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).
- Intoxication alcoolique aiguë, un alcoolisme (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Vipdomet ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Vipdomet n'est pas un substitut de l'insuline chez les patients nécessitant de l'insuline.

Acidose lactique

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

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

Les médicaments pouvant fortement altérer la fonction rénale (tels que les antihypertenseurs, les diurétiques et les anti-inflammatoires non stéroidiens (AINS)) doivent être instaurés avec prudence chez les patients traités par metformine. D'autres facteurs de risque de survenue d'une acidose lactique sont une consommation excessive d'alcool, une insuffisance hépatique, un diabète mal contrôlé, une cétose, un jeûne prolongé et toutes affections associées à une hypoxie, ainsi que l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer une acidose lactique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

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

Patients présentant une maladie mitochondriale connue ou suspectée

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

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

Administration d'un produit de contraste iodé

L'administration intravasculaire de produits de contraste iodés peut provoquer une néphropathie induite par le produit de contraste qui entraînera une accumulation de metformine et une augmentation du risque d'acidose lactique. Vipdomet doit être arrêté avant ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable, voir rubriques 4.2 et 4.5.

Insuffisance rénale

Le DFG doit être évalué avant le début du traitement et régulièrement par la suite (voir rubrique 4.2). La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un DFG < 30 ml/min et doit être temporairement interrompue dans des situations pouvant altérer la fonction rénale (voir rubrique 4.3).

La diminution de la fonction rénale est fréquente et asymptomatique chez les patients âgés. Des précautions particulières doivent être prises lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ou au début d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Interventions chirurgicales

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

Insuffisance hépatique

L'alogliptine n'ayant pas été étudiée chez les patients en insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9), son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Utilisation avec d'autres médicaments antihyperglycémiants et hypoglycémie

L'insuline est connue pour provoquer des hypoglycémies. C'est pourquoi une réduction de la dose d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association à Vipdomet (voir rubrique 4.2).

En raison du risque accru d'hypoglycémie en association à la pioglitazone, une réduction de la dose de pioglitazone peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie lorsque ce médicament est utilisé en association à Vipdomet (voir rubrique 4.2).

Associations non étudiées

Vipdomet ne doit pas être utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, car la sécurité et l'efficacité de cette combinaison n'ont pas été complètement établies.

Modification de l'état clinique des patients atteints de diabète de type 2 antérieurement contrôlé

Vipdomet contenant de la metformine, une évaluation recherchant des signes d'acidocétose ou d'acidose lactique doit être effectuée rapidement chez tout patient diabétique de type 2 précédemment bien contrôlé sous Vipdomet chez lequel apparaissent des anomalies biologiques ou une affection clinique (en particulier une affection vague et mal définie). L'évaluation doit inclure le dosage des électrolytes sériques et des cétones, la glycémie et, le cas échéant, la mesure du pH sanguin et le dosage du lactate, du pyruvate et de la metformine. En cas de survenue d'une forme d'acidose, le traitement par Vipdomet doit être immédiatement arrêté et d'autres mesures correctives appropriées doivent être mises en place.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, incluant réactions anaphylactiques, angiocœdème et lésions cutanées exfoliatives dont syndrome de Stevens-Johnson et érythèmes polymorphes, ont été observées chez les patients traités par inhibiteurs de la DPP-4 et ont fait l'objet de notifications spontanées sur l'alogliptine après commercialisation. Dans les études cliniques sur l'alogliptine, des réactions anaphylactiques ont été rapportées avec une incidence faible.

Pancréatite aiguë

L'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 a été associée à un risque de survenue d'une pancréatite aiguë. Dans une analyse combinée des données de 13 études, les taux globaux de rapports de pancréatite chez les patients traités par 25 mg d'alogliptine, 12,5 mg d'alogliptine, un comparateur actif ou un placebo ont été respectivement de 2, 1, 1 et 0 événements pour 1 000 patient-années. Dans une étude de tolérance cardiovasculaire, les taux de survenue de pancréatite chez les patients traités par alogliptine ou placébo ont été respectivement de 3 et 2 évènements pour 1 000 patient-années. Des cas de pancréatite aiguë ont été spontanément notifiés après commercialisation. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë : douleur abdominale intense et persistante, éventuellement avec irradiation dans le dos. En cas de suspicion de pancréatite, Vipdomet doit être arrêté ; si la pancréatite aiguë est confirmée, le traitement par Vipdomet ne doit pas être réinstauré. Des précautions particulières doivent être utilisées chez les patients présentant des antécédents de pancréatite.

Effets hépatiques

Des cas de dysfonction hépatique, notamment d'insuffisance hépatique, ont été rapportés après commercialisation. Aucun lien de cause à effet n'a été établi. Ces patients doivent être sous surveillance étroite à cause de la possibilité de survenue d'anomalies hépatiques. Demander rapidement un bilan fonctionnel hépatique chez les patients présentant des symptômes évoquant une atteinte hépatique. En cas d'anomalie et si une autre étiologie n'est pas établie, envisager l'arrêt du traitement par alogliptine.

Pemphigoïde bulleuse

Des cas de pemphigoïde bulleuse chez des patients prenant des inhibiteurs de DPP-4, dont l'alogliptine, ont été rapportés après commercialisation. En cas de suspicion de pemphigoïde bulleuse, l'administration d'alogliptine doit être interrompue.

Carence en vitamine B12

La metformine peut diminuer les niveaux sériques de vitamine B12. Le risque de faibles niveaux de vitamine B12 est majoré par une dose de metformine accrue, la durée du traitement et/ou chez des patients ayant des facteurs de risque connus pour provoquer une carence en vitamine B12. Face à une suspicion de carence en vitamine B12 (comme une anémie ou une neuropathie), les niveaux sériques de vitamine B12 doivent être surveillés. Une surveillance périodique de la vitamine B12 peut être nécessaire chez les patients présentant des facteurs de risque de carence en vitamine B12. Le traitement par metformine doit être poursuivi aussi longtemps qu'il est toléré et pas contre-indiqué, avec la mise en place d'un traitement adapté visant à corriger la carence en vitamine B12 conformément aux directives cliniques en vigueur.

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

L'administration concomitante d'alogliptine 100 mg une fois par jour et de chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour pendant 6 jours chez des sujets sains n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine ou de la metformine.

Aucune étude pharmacocinétique n'a été spécifiquement réalisé avec Vipdomet. La rubrique suivante indique les interactions observées avec chaque composant de Vipdomet (alogliptine/metformine) telles qu'elles sont rapportées dans les Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Interactions avec la metformine

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

Produits de contraste iodés
Vipdomet doit être arrêté avant, ou au moment de l'examen d'imagerie et ne doit être repris qu'après un délai minimum de 48 heures, à condition que la fonction rénale ait été réévaluée et jugée stable (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Médicaments cationiques
Les substances cationiques qui sont éliminées par sécrétion tubulaire rénale (p. ex. la cimétidine) peuvent interagir avec la metformine en entrant en compétition avec les systèmes courants de transport tubulaire rénal. Une étude conduite chez sept sujets sains a montré que la cimétidine (400 mg deux fois par jour) augmente l'exposition systémique à la metformine (aire sous la courbe, ASC) de 50 % et la C_{max} de 81 %. En conséquence, une surveillance étroite du contrôle glycémique, l'adaptation des doses dans le cadre de la posologie recommandée et des modifications du traitement antidiabétique doivent être envisagées en cas d'administration concomitante de médicaments cationiques éliminés par sécrétion tubulaire rénale.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

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

Médicaments possédant une activité hyperglycémique intrinsèque
Les glucocorticoïdes (administrés par voie systémique ou locale), les bêta-2 agonistes et les diurétiques (voir aussi rubrique 4.4) ont une activité hyperglycémique intrinsèque. Il convient d'en informer le patient et de contrôler plus fréquemment la glycémie, en particulier au début du traitement avec de tels médicaments. Si nécessaire, la posologie de Vipdomet doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et lors de son arrêt.

Inhibiteurs de l'ECA
Les inhibiteurs de l'ECA peuvent réduire la glycémie. Si nécessaire, la posologie de Vipdomet doit être adaptée pendant le traitement par l'autre médicament et lors de son arrêt.

Effets d'autres médicaments sur l'alogliptine

L'alogliptine est principalement excrétée dans les urines sous forme inchangée et son métabolisme par le système enzymatique du cytochrome CYP P450 est négligeable (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les inhibiteurs du CYP n'est donc attendue, ni n'a été observée.

Les résultats des études cliniques d'interactions montrent également l'absence d'effet cliniquement pertinent du gemfibrozil (un inhibiteur du CYP2C8/9), du fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9), du kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4), de la cyclosporine (un inhibiteur de la glycoprotéine p), du voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase), de la digoxine, de la metformine, de la cimétidine, de la pioglitazone et de l'atorvastatine sur la pharmacocinétique de l'alogliptine.

Effets de l'alogliptine sur d'autres médicaments

Les études *in vitro* suggèrent qu'aux concentrations obtenues avec la dose recommandée de 25 mg, l'alogliptine n'inhibe ni n'induit les isoformes du CYP450 (voir rubrique 5.2). Aucune interaction avec les substrats des isoformes du CYP450 n'est donc attendue ni n'a été observée. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine n'est ni un substrat ni un inhibiteur des systèmes de transport clés associés à l'élimination de la substance active dans le rein : le système de transport anionique organique 1, le système de transport anionique organique 3 et le système de transport cationique organique 2 (OCT2). Par ailleurs, les données cliniques ne suggèrent pas d'interaction avec les inhibiteurs ou les substrats de la glycoprotéine p.

Dans les études cliniques, l'alogliptine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la caféine, de la (R)-warfarine, de la pioglitazone, du glyburide, de la tolbutamide, de la (S)-warfarine, de la dextrométhorphane, de l'atorvastatine, du midazolam, d'un contraceptif oral (noréthindrone et éthinylestradiol), de la digoxine, de la fexofénadine, de la metformine et de la cimétidine, ce qui démontre *in vivo* sa faible capacité d'interaction avec les substrats du CYP1A2, du CYP3A4, du CYP2D6, du CYP2C9, de la glycoprotéine p et de l'OCT2.

Chez des sujets sains, l'alogliptine n'a pas eu d'effet sur le temps de prothrombine ni sur le rapport normalisé international (INR) lorsqu'elle a été administrée de manière concomitante avec la warfarine.

Association de l'alogliptine avec d'autres médicaments antidiabétiques

Les résultats des études avec la metformine, la pioglitazone (une thiazolidinedione), le voglibose (un inhibiteur de l'alpha-glucosidase) et le glyburide (un sulfamide hypoglycémiant), n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de Vipdomet chez la femme enceinte. Des études avec l'association alogliptine-metformine chez la rate gravide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) à des doses égales à environ 5 fois (pour la metformine) et 20 fois (pour l'alogliptine) l'exposition humaine à la dose recommandée.

Vipdomet ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Risque associé à l'alogliptine
Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'alogliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Risque associé à la metformine
Un nombre limité de données sur l'utilisation de la metformine chez la femme enceinte n'indique pas d'augmentation du risque d'anomalie congénitale. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction aux doses cliniquement pertinentes (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Aucune étude sur l'animal n'a été conduite chez des femelles allaitantes avec l'association des substances actives de Vipdomet. Dans les études effectuées avec chacune des substances actives, l'alogliptine et la metformine étaient toutes deux excrétées dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas si l'alogliptine est excrétée dans le lait maternel humain. La metformine est excrétée en petite quantité dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Vipdomet en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de Vipdomet sur la fertilité chez l'homme n'a pas été étudié. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé dans les études chez l'animal réalisées avec l'alogliptine ou avec la metformine (voir section 5.3).

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

Vipdomet n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent toutefois être informés du risque d'hypoglycémie, en particulier lorsque Vipdomet est utilisé en association à l'insuline ou à la pioglitazone.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La pancréatite aiguë est un effet indésirable grave imputable à l'alogliptine contenue dans Vipdomet (voir rubrique 4.4). Les réactions d'hypersensibilité, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, les réactions anaphylactiques et l'angiœdème, sont graves et imputables à l'alogliptine contenue dans Vipdomet (voir rubrique 4.4). L'acidose lactique est un effet indésirable grave qui survient à une fréquence très rare (< 1/10 000) et est imputable à la metformine contenue dans Vipdomet (voir rubrique 4.4). Les autres réactions telles qu'infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, céphalée, gastro-entérite, douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, gastrite, reflux gastro-œsophagien, prurit, rash et hypoglycémie, sont fréquentes (≥ 1/100 à < 1/10) (voir rubrique 4.4) et imputables à Vipdomet.

Dans les études cliniques réalisées pour démontrer l'efficacité et la sécurité de Vipdomet, l'alogliptine et la metformine ont été administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts. Cependant, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés de Vipdomet sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

Les données fournies ont été établies sur la base d'un total de 7 150 patients atteints de diabète de type 2, dont 4 201 traités par alogliptine et metformine, qui ont participé à 7 études cliniques de phase 3 en double aveugle, contrôlées par placebo ou comparateur actif. Ces études ont évalué les effets de l'administration concomitante d'alogliptine et de metformine sur le contrôle glycémique et leur sécurité en association thérapeutique initiale, en bithérapie chez des patients initialement traités par metformine en monothérapie, et en association à une thiazolidinedione ou à l'insuline.

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organe **Effet indésirable**	**Fréquence des effets indésirables**		
	Alogliptine	**Metformine**	**Vipdomet**
Infections et infestations			
infections des voies respiratoires supérieures	fréquent		fréquent
rhinopharyngite	fréquent		fréquent
Affections du système immunitaire			
hypersensibilité*	fréquence indéterminée		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
acidose lactique*		très rare	
diminution/carence en vitamine B12*		fréquent	
hypoglycémie*	fréquent		fréquent
Affections du système nerveux			
céphalées	fréquent		fréquent
goût métallique dans la bouche		fréquent	
Affections gastro-intestinales			
gastro-entérite			fréquent
douleurs abdominales*	fréquent	très fréquent	fréquent
diarrhée*	fréquent	très fréquent	fréquent
vomissements*		très fréquent	fréquent
gastrite			fréquent
reflux gastro-œsophagien	fréquent		fréquent
perte d'appétit		très fréquent	
nausées		très fréquent	
pancréatite aiguë*	fréquence indéterminée		
Affections hépatobiliaires			
hépatite		très rare	
anomalies des tests de la fonction hépatique*		très rare	
dysfonction hépatique, dont insuffisance hépatique*	fréquence indéterminée		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			

prurit	fréquent	très rare	fréquent
rash	fréquent		fréquent
érythème		très rare	
lésions cutanées exfoliatives, dont syndrome de Stevens-Johnson*	fréquence indéterminée		
érythème polymorphe*	fréquence indéterminée		
angiocœdème*	fréquence indéterminée		
urticaire	fréquence indéterminée	très rare	
pemphigoïde bulleuse*	fréquence indéterminée		
Affections du rein et des voies urinaires			
néphrite interstitielle	fréquence indéterminée		
*voir rubrique 4.4 pour obtenir davantage d'informations			

Description d'effets indésirables sélectionnés

Acidose lactique : 0,03 cas/1 000 patient-années, voir rubrique 4.4.

Les symptômes gastrointestinaux surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Ils peuvent être évités par la prise de la metformine en 2 doses journalières, pendant ou après les repas.

Des cas isolés d'hépatite ou d'anomalies des tests de la fonction hépatique disparaissant à l'arrêt de la metformine ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune donnée sur le surdosage de Vipdomet n'est disponible.

Alogliptine

Les doses maximales d'alogliptine administrées au cours des études cliniques ont été des doses uniques de 800 mg chez des sujets sains et des doses de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours chez des patients diabétiques de type 2 (équivalent respectivement à 32 fois et 16 fois la dose quotidienne d'alogliptine recommandée).

Metformine

Un surdosage important de metformine ou l'existence de risques concomitants peut entraîner une acidose lactique. L'acidose lactique est une urgence médicale qui doit être traitée en milieu hospitalier.

Prise en charge

En cas de surdosage, des mesures de soutien appropriées doivent être mises en œuvre selon l'état clinique du patient.

Les quantités d'alogliptine éliminées par hémodialyse sont minimes (le pourcentage éliminé au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures était d'environ 7 %). Le bénéfice clinique de l'hémodialyse pour éliminer l'alogliptine en cas de surdosage est donc restreint. On ne sait pas si l'alogliptine peut être éliminée par dialyse péritonéale.

L'hémodialyse est la méthode la plus efficace pour éliminer le lactate et la metformine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète ; associations d'agents hypoglycémiants oraux.

Code ATC : A10BD13.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Vipdomet associe deux médicaments antihyperglycémiants aux mécanismes d'action complémentaires et distincts pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 : l'alogliptine, un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), et la metformine, de la classe des biguanides.

Alogliptine

L'alogliptine est un inhibiteur puissant et hautement sélectif de la DPP-4, plus de 10 000 fois plus sélective pour la DPP-4 que pour les autres enzymes associées, dont la DPP-8 et la DPP-9. La DPP-4 est la principale enzyme impliquée dans la dégradation rapide des hormones incrétine, du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et du GIP (peptide insulinotropique dépendant du glucose), qui sont libérés par l'intestin et dont le taux augmente après les repas. Le GLP-1 et le GIP augmentent la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, alors que le GLP-1 inhibe également la sécrétion du glucagon et la production hépatique de glucose. En conséquence, l'alogliptine améliore le contrôle glycémique via un mécanisme dépendant du glucose, favorisant la libération de l'insuline et réduisant le taux de glucagon lorsque le taux de glucose est élevé.

Metformine

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

La metformine agit par l'intermédiaire de 3 mécanismes :

- par diminution de la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse,
- dans le muscle, en augmentant légèrement la sensibilité à l'insuline, améliorant la captation et l'utilisation périphériques du glucose,
- en retardant l'absorption intestinale du glucose.

La metformine stimule la synthèse intracellulaire du glycogène en agissant sur la glycogène-synthase. Elle augmente également la capacité de transport de types spécifiques 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. Ces effets ont été démontrés à doses thérapeutiques au cours d'études cliniques contrôlées à moyen et à long terme : la metformine réduit les taux de cholestérol

total, de cholestérol LDL et de triglycérides.

Efficacité clinique

Dans les études cliniques réalisées pour démontrer l'efficacité de Vipdomet, l'alogliptine et la metformine ont été administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts. Cependant, les résultats des études de bioéquivalence ont démontré que les comprimés pelliculés de Vipdomet sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

L'administration concomitante d'alogliptine et de metformine a été étudiée en bithérapie chez des patients initialement traités par metformine en monothérapie, et en traitement en association à une thiazolidinedione ou à l'insuline.

L'administration d'alogliptine 25 mg à des patients diabétiques de type 2 a entraîné un pic d'inhibition de la DPP-4 en 1 à 2 heures ; l'inhibition a été supérieure à 93 % après une dose unique de 25 mg comme après 14 jours d'administration quotidienne. Après 14 jours d'administration, l'inhibition de la DPP-4 est restée supérieure à 81 % à 24 heures. Après 14 jours de traitement par alogliptine 25 mg, la valeur moyenne des glycémies postprandiales réalisées 4 heures après le petit-déjeuner, le déjeuner et le dîner a été réduite de - 35,2 mg/dL (réduction moyenne corrigée par la valeur observée dans le groupe placebo) par rapport à la valeur initiale.

La dose de 25 mg d'alogliptine, en monothérapie ou associée à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une diminution significative du glucose et du glucagon postprandiaux, tout en augmentant significativement les taux postprandiaux de GLP-1 actif à la semaine 16 par rapport au placebo ($p < 0,05$). En outre, l'alogliptine 25 mg, en monothérapie ou en association à la pioglitazone 30 mg, a entraîné une réduction statistiquement significative ($p < 0,001$) du taux de triglycérides totaux à la semaine 16, mesurée par la modification progressive de l'$ASC_{(0-8)}$ depuis l'inclusion par rapport au placebo.

Un total de 7 151 patients diabétiques de type 2, dont 4 202 patients traités par alogliptine et metformine, ont participé à 7 études cliniques de phase 3, en double aveugle et contrôlées par placebo ou comparateur actif, conduites pour évaluer les effets de l'alogliptine et de la metformine administrées de façon concomitante sur le contrôle glycémique et leur sécurité. Dans ces études, 696 patients traités par alogliptine/metformine étaient âgés de 65 ans ou plus.

Globalement, le traitement par la dose quotidienne totale recommandée de 25 mg d'alogliptine associée à la metformine a amélioré le contrôle glycémique. Cette amélioration a été déterminée par des réductions cliniquement et statistiquement significatives de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de la glycémie à jeun par rapport à celles obtenues avec le comparateur, entre l'inclusion et la fin de l'étude. Les réductions de l'HbA1c ont été similaires dans les différents sous-groupes définis en fonction de l'âge, de l'insuffisance rénale, du sexe et de l'indice de masse corporelle, et les différences selon l'origine ethnique (par exemple caucasienne ou non) ont été légères. Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport à celles obtenues avec le comparateur ont également été observées indépendamment du traitement de fond reçu à l'inclusion. Les valeurs initiales d'HbA1c élevées ont été associées à une réduction plus importante. De manière générale, les effets de l'alogliptine sur le poids et les taux lipidiques ont été neutres.

Alogliptine en association à la metformine
Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout d'alogliptine 25 mg une fois par jour au traitement par hydrochlorate de metformine (dose moyenne = 1,847 mg) a entraîné à la semaine 26 une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Le taux cible d'HbA1c ≤ 7,0 % a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients recevant l'alogliptine 25 mg (44,4 %) que de patients recevant le placebo (18,3 %) à la semaine 26 ($p < 0,001$).

L'ajout d'alogliptine 25 mg une fois par jour à un traitement par chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 835 mg) a entraîné à la semaine 52 et à la semaine 104 une amélioration de l'HbA1c par rapport à sa valeur initiale. A la semaine 52, la réduction de l'HbA1c sous 25 mg d'alogliptine (- 0,76 %, tableau 3) a été similaire à celle observée avec un traitement par glipizide (dose moyenne = 5,2 mg) en association au chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 824 mg, -0,73 %). A la semaine 104, la réduction de l'HbA1c sous 25 mg d'alogliptine en association avec la metformine (- 0,72 %, tableau 3) a été supérieure à celle observée avec un traitement par glipizide en association au chlorhydrate de metformine (- 0,59 %). A la semaine 52, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant de l'alogliptine 25 mg et la metformine a été significativement supérieure à celle chez les patients sous glipizide et metformine ($p < 0.001$). A la semaine 104, la variation moyenne de la glycémie à jeun par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'alogliptine 25 mg et la metformine a été de - 3,2 mg/dL alors qu'elle a été de 5,4 mg/dL chez les patients sous glipizide et metformine. Le taux cible d'HbA1c ≤ 7,0 % a été atteint par un pourcentage plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg et metformine (48,5 %) que de patients sous glipizide et metformine (42,8 %) ($p = 0,004$).

L'administration concomitante d'alogliptine 12,5 mg et de chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour a entraîné à la semaine 26 des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales, par rapport à l'alogliptine 12,5 mg deux fois par jour ou au chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour administrés seuls. À la semaine 26, le taux cible d'HbA1c < 7,0 % a été atteint par un nombre significativement plus élevé de patients recevant l'alogliptine 12,5 mg et le chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour (59,5 %) que de patients recevant soit l'alogliptine 12,5 mg deux fois par jour (20,2 %, $p < 0,001$), soit le chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour (34,3 %, $p < 0,001$) administrés seuls.

Alogliptine en association à la metformine avec une thiazolidinedione
Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour au traitement par pioglitazone (dose moyenne = 35,0 mg, avec ou sans metformine ou un sulfamide hypoglycémiant) a entraîné à la semaine 26 des améliorations statistiquement significatives de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport aux valeurs initiales (Tableau 5). Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport à celles observées sous placebo ont également été observées sous alogliptine 25 mg, que les patients aient ou non reçu un traitement concomitant par metformine ou sulfamide hypoglycémiant. Le taux cible d'HbA1c ≤ 7,0 % a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (49,2 %) que de patients sous placebo (34,0 %) à la semaine 26 ($p = 0,004$).

L'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour à un traitement par pioglitazone 30 mg et chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 867,9 mg) a entraîné à la semaine 52 des améliorations de l'HbA1c par rapport aux valeurs initiales à la fois non inférieures et statistiquement supérieures à celles entraînées par l'association pioglitazone 45 mg-chlorhydrate de metformine (dose moyenne = 1 847,6 mg, Tableau 3). Les réductions significatives de l'HbA1c observées sous alogliptine 25 mg associée à la pioglitazone 30 mg et à la metformine ont été constantes pendant les 52 semaines de traitement par rapport à celles observées avec l'association pioglitazone 45 mg-metformine ($p < 0,001$ à tous les points de mesure). En outre, la variation moyenne de la glycémie à jeun à la semaine 52 par rapport à sa valeur initiale chez les patients recevant l'association alogliptine 25 mg, pioglitazone 30 mg et metformine a été significativement supérieure à celle observée chez les patients sous pioglitazone 45 mg et metformine ($p < 0,001$). Le taux cible d'HbA1c ≤ 7,0 % a été atteint par un pourcentage significativement plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg plus pioglitazone 30 mg et metformine (33,2 %) que de patients sous pioglitazone 45 mg et metformine (21,3 %) à la semaine 52 ($p < 0,001$).

Alogliptine en association à la pioglitazone avec de l'insuline
Comparativement à l'ajout d'un placebo, l'ajout de 25 mg d'alogliptine une fois par jour à une insulinothérapie (dose moyenne = 56,5 UI, avec ou sans metformine) a entraîné à la semaine 26 une amélioration statistiquement significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun par rapport à leurs valeurs initiales (Tableau 2). Des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c par rapport à celles observées sous placebo ont également été

observées sous alogliptine 25 mg, que les patients aient ou non reçu un traitement concomitant par metformine. Le taux cible d'HbA1c ≤ 7,0 % a été atteint par un pourcentage plus élevé de patients sous alogliptine 25 mg (7,8 %) que de patients sous placebo (0,8 %) à la semaine 26.

Tableau 2 : Variation de l'HbA1c (%) à la semaine 26 par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon des études contre placebo (EAI, LOCF)

Étude	**HbA1c moyenne initiale (%) (ET)**	**Variation moyenne de l'HbA1c (%)† par rapport aux valeurs initiales (ET)**	**Variation de l'HbA1c (%)† corrigée par le placebo par rapport aux valeurs initiales (IC bilatéral à 95 %)**
Études en association versus placebo			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + metformine (n = 203)	7,93 (0,799)	- 0,59 (0,054)	- 0,48* (- 0,67, - 0,30)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + sulfamide hypoglycémiant (n = 197)	8,09 (0,898)	- 0,52 (0,058)	- 0,53* (- 0,73, - 0,33)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + une thiazolidinedione ± metformine ou un sulfamide hypoglycémiant (n = 195)	8,01 (0,837)	- 0,80 (0,056)	- 0,61* (- 0,80, - 0,41)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + insuline ± metformine (n = 126)	9,27 (1,127)	- 0,71 (0,078)	- 0,59* (- 0,80, - 0,37)

EAI = ensemble d'analyse intégral
LOCF = dernière observation rapportée
† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales
* p < 0,001 par rapport au traitement par placebo ou placebo + association

Tableau 3 : Variation de l'HbA1c (%) par rapport aux valeurs initiales avec l'alogliptine 25 mg selon une étude contre comparateur actif (EPP, LOCF)

Étude	HbA1c initiale moyenne (%) (ET)	Variation moyenne de l'HbA1c (%)† par rapport aux valeurs initiales (ET)	Variation de l'HbA1c (%)† corrigée par le traitement par rapport aux valeurs initiales (IC unilatéral à 95 %)
Études en association			
Alogliptine 25 mg une fois par jour + metformine *versus* un sulfamide hypoglycémiant + metformine			
Variation à la semaine 52 (n = 382)	7,61 (0,526)	- 0,76 (0,027)	- 0,03 (-l'infini, 0,059)
Variation à la semaine 104 (n = 382)	7,61 (0,526)	- 0,72 (0,037)	- 0,13* (-l'infini – 0,006)
Alogliptine 25 mg une fois par jour + une thiazolidinedione + metformine *versus* une thiazolidinedione titrée + metformine			
Variation à la semaine 26 (n = 303)	8,25 (0,820)	- 0,89 (0,042)	- 0,47* (-l'infini, - 0,35)
Variation à la semaine 52 (n = 303)	8,25 (0,820)	- 0,70 (0,048)	- 0,42* (-l'infini, - 0,28)

EPP = effectif per protocole
LOCF = dernière observation rapportée
* Non-infériorité et supériorité statistiquement démontrées
† Moyennes des moindres carrés ajustées en fonction du traitement antihyperglycémiant antérieur et des valeurs initiales

Patients âgés (65 ans et plus)
L'efficacité et la sécurité des doses recommandées d'alogliptine et de metformine dans un sous-groupe de patients atteints de diabète de type 2 âgés de 65 ans et plus ont été analysées et se sont avérées correspondre au profil obtenu chez les patients âgés de moins de 65 ans.

Sécurité clinique

Risque cardiovasculaire
Dans une analyse groupée des données de 13 études, l'incidence globale des décès cardiovasculaires, des infarctus du myocarde non fatals et des AVC non fatals étaient comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg, comparateur actif ou placebo.

De plus, une étude de tolérance cardiovasculaire prospective et randomisée a été menée chez 5380 patients à haut risque cardiovasculaire, pour évaluer l'alogliptine par rapport au placebo (en association à un traitement de référence) sur la survenue d'évènements cardiovasculaires majeurs (MACE) regroupés sous un critère composite associant le délai avant la première survenue de l'un des événements suivants : décès d'origine cardiovasculaire (CV), infarctus du myocarde (IM) non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal chez des patients présentant un syndrome coronarien aigu récent (15 à 90 jours avant randomisation). A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans et présentaient une ancienneté moyenne de diabète de type 2 de 9,2 ans et un taux moyen d'hémoglobine glyquée de 8,0 %.

L'étude a démontré que l'alogliptine n'augmente pas le risque de MACE par rapport au placébo (Hazard Ratio : 0,96 ; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : [0-1,16]). L'incidence d'événement cardiovasculaire grave a été de 11,3 % dans le bras alogliptine et 11,8 % dans le bras placebo.

Tableau 4. Événements cardiovasculaires majeurs rapportés dans l'étude de tolérance cardiovasculaire.		
	Nombre de Patients (%)	
	Alogliptine 25 mg	**Placebo**
	N = 2 701	N = 2 679
Critère primaire composite [premier événement de décès d'origine CV, d' IM non fatal et d'AVC non fatal]	**305 (11,3)**	**316 (11,8)**
Décès d'origine cardiovasculaire*	89 (3,3)	111 (4,1)
Infarctus du myocarde non fatal	187 (6,9)	173 (6,5)
Accident vasculaire cérébral non fatal	29 (1,1)	32 (1,2)
* Globalement, il y a eu 153 décès (5,7 %) dans le bras alogliptine et 173 décès (6,5 %) dans le bras placebo (mortalité toute cause).		

Durant l'étude, 703 patients ont présenté un événement correspondant au critère de jugement secondaire du MACE composite (première apparition de décès d'origine CV, d'IM non fatal, d'AVC non fatal et de revascularisations d'urgence pour cause d'angor instable). L'incidence de ce critère de jugement secondaire a été de 12,7 % (344 patients) dans le bras alogliptine et 13,4 % (359 patients) dans le bras placebo (HR : 0,95 ; intervalle de confiance unilatéral à 99 % : [0-1,14]).

Hypoglycémie
Dans une analyse groupée des données de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était plus faible chez les patients traités par alogliptine 25 mg que chez ceux traités par alogliptine 12,5 mg, un comparateur actif ou un placebo (soit respectivement 3,6 %, 4,6 %, 12,9 % et 6,2 %). Ces épisodes ont été pour la majorité d'intensité légère à modérée. L'incidence globale des épisodes d'hypoglycémie sévère a été comparable chez les patients traités par alogliptine 25 mg ou alogliptine 12,5 mg, et inférieure à celle observée chez les patients traités par un comparateur actif ou un placebo. En conséquence, sur la base de ces données, l'alogliptine est considérée comme neutre en ce qui concerne le risque d'hypoglycémie (respectivement 0,1 %, 0,1 %, 0,4 % et 0,4 %). Dans une étude de tolérance cardiovasculaire prospective, contrôlée et randomisée, l'incidence d'hypoglycémies rapportées par les investigateurs a été similaire chez les patients recevant comme traitement le placébo (6,5 %) et ceux recevant l'alogliptine (6,7 %) en complément du traitement de référence.

L'incidence des hypoglycémies a été similaire à celle observée chez les patients sous placebo dans une étude clinique sur l'alogliptine en monothérapie, et inférieure dans un autre essai où l'alogliptine a été ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant.

Une incidence supérieure d'hypoglycémies a été observée sous trithérapie en association à une thiazolidinedione et à la metformine, ainsi qu'en association à l'insuline, comme cela a été observé pour d'autres inhibiteurs de la DPP-4.

Les patients (≥ 65 ans) diabétiques de type 2 sont considérés comme plus susceptibles de présenter des épisodes d'hypoglycémie que les patients âgés de moins de 65 ans. Dans une analyse groupée des données de 12 études, l'incidence globale de tous les épisodes d'hypoglycémie était similaire chez les patients âgés de 65 ans et plus traités par alogliptine 25 mg (3,8 %) et chez les patients âgés de moins de 65 ans (3,6 %).

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats des études réalisées avec Vipdomet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les résultats des études de bioéquivalence chez des sujets sains ont démontré que les comprimés de Vipdomet sont bioéquivalents aux doses correspondantes d'alogliptine et de metformine administrées de façon concomitante sous forme de comprimés distincts.

L'administration concomitante d'alogliptine 100 mg une fois par jour et de chlorhydrate de metformine 1 000 mg deux fois par jour pendant 6 jours chez des sujets sains n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'alogliptine ou de la metformine.

La prise simultanée d'aliments avec Vipdomet n'a pas entraîné de modification de l'exposition totale (ASC) à l'alogliptine et à la metformine. Toutefois, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de l'alogliptine et de la metformine ont baissé respectivement de 13 % et de 28 % lorsque Vipdomet était administré au cours des repas. Le délai d'obtention du pic de concentration plasmatique (T_{max}) n'a pas été modifié pour l'alogliptine, mais il a été prolongé de 1,5 heure pour la metformine. Il est peu probable que ces variations soient cliniquement significatives (voir ci-dessous).

Vipdomet doit être pris deux fois par jour en raison de la pharmacocinétique de la metformine. Il doit également être pris avec les repas pour réduire les effets indésirables gastrointestinaux associés à la metformine (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de Vipdomet n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2).

La rubrique suivante indique les propriétés pharmacocinétiques de chaque composante de Vipdomet (alogliptine/metformine) telles qu'elles sont rapportées dans les Résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Alogliptine

La pharmacocinétique de l'alogliptine s'est avérée similaire chez les sujets sains et chez les patients diabétiques de type 2.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'alogliptine est d'environ 100 %.

L'administration avec un repas riche en graisses n'a pas entraîné de modification de l'exposition totale ou du pic d'exposition à l'alogliptine. En conséquence, l'alogliptine peut être administrée pendant ou en dehors des repas.

Après administration orale d'une dose unique allant jusqu'à 800 mg à des sujets sains, l'alogliptine a été rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 à 2 heures (t_{max} médian) après l'administration.

Aucune accumulation cliniquement significative n'a été observée après administration de plusieurs doses chez les sujets sains ni chez les patients atteints de diabète de type 2.

L'exposition totale et le pic d'exposition à l'alogliptine ont augmenté proportionnellement à la dose pour des doses uniques allant de 6,25 mg à 100 mg d'alogliptine (couvrant la gamme des doses thérapeutiques). Le coefficient de variation inter-sujet de l'ASC de l'alogliptine était peu élevé (17 %).

Distribution

Après administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 12,5 mg d'alogliptine à des sujets sains, le volume de distribution pendant la phase terminale était de 417 L, ce qui indique une bonne distribution de la substance active dans les tissus.

La fraction de l'alogliptine liée aux protéines plasmatiques est de 20 à 30 %.

Biotransformation

L'alogliptine ne subit pas de métabolisme important ; 60 à 70 % de la dose sont excrétés sous forme de substance active inchangée dans les urines.

Deux métabolites mineurs ont été détectés après administration orale d'une dose de [^{14}C]alogliptine : l'alogliptine N-déméthylée, M-I (< 1 %) de la molécule mère), et l'alogliptine N-acétylée, M-II (< 6 % de la molécule mère). M-I est un métabolite actif et un inhibiteur hautement sélectif de la DPP-4 similaire à l'alogliptine ; M-II ne montre aucune activité inhibitrice de la DPP-4 ou des autres enzymes liées à la DPP. Les données *in vitro* indiquent que le CYP2D6 et le CYP3A4 contribuent au métabolisme limité de l'alogliptine.

Les études *in vitro* indiquent qu'aux concentrations obtenues avec la dose quotidienne totale de 25 mg recommandée, l'alogliptine n'est pas un inducteur des CYP1A2, CYP2B6 et CYP2C9, ni un inhibiteur des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Les études *in vitro* ont montré que l'alogliptine est un faible inducteur du CYP3A4, mais elle ne s'est pas avérée être un inducteur du CYP3A4 dans les études *in vivo*.

Dans les études *in vitro*, l'alogliptine n'a pas inhibé les transporteurs rénaux suivants : OAT1, OAT3 et OCT2.

L'alogliptine existe principalement comme (R)-énantiomère (> 99 %) et sa conversion chirale *in vivo* en (S)-énantiomère est faible ou nulle. Le (S)-énantiomère n'est pas détectable aux doses thérapeutiques.

Élimination

L'alogliptine a été éliminée avec une demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) d'environ 21 heures.

Après administration d'une dose orale de [^{14}C] alogliptine, 76 % de la radioactivité totale ont été éliminés dans les urines et 13 % dans les fèces.

La clairance rénale moyenne de l'alogliptine (170 mL/min) était supérieure au taux moyen de filtration glomérulaire estimé (environ 120 mL/min), ce qui suggère l'existence d'une certaine excrétion rénale active.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition totale ($ASC_{(0\text{-inf})}$) à l'alogliptine après administration d'une dose unique était similaire à l'exposition pendant un intervalle de doses ($ASC_{(0\text{-}24)}$) après 6 jours d'administration quotidienne, ce qui indique l'absence de temps-dépendance de la cinétique de l'alogliptine après administration multiple.

Populations particulières

Insuffisance rénale
Une dose unique de 50 mg d'alogliptine a été administrée à 4 groupes de patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (ClCr selon la formule de Cockcroft-Gault) : légère (ClCr = > 50 à ≤ 80 ml/min), modérée (ClCr = ≥ 30 à ≤ 50 mL/min), sévère (ClCr = < 30 mL/min) et insuffisance rénale terminale sous hémodialyse.

Une augmentation de l'ASC de l'alogliptine d'un facteur d'environ 1,7 a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Toutefois, la distribution des valeurs de l'ASC de l'alogliptine se situant dans la même fourchette chez ces patients et chez les sujets témoins, aucune adaptation posologique de l'alogliptine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (voir rubrique 4.2).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse, une augmentation de l'exposition systémique à l'alogliptine de facteurs 2 et 4 environ a respectivement été observée. (Les patients présentant une insuffisance rénale terminale ont subi une hémodialyse immédiatement après l'administration de l'alogliptine. Sur la base des concentrations moyennes des dialysats, 7 % de la substance active étaient éliminés au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 heures.) En conséquence, pour maintenir une exposition systémique à l'alogliptine similaire à celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale, des doses inférieures d'alogliptine doivent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère, ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir ci-dessus et rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
L'exposition totale à l'alogliptine était inférieure d'environ 10 % et le pic d'exposition d'environ 8 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux sujets témoins. L'importance de ces réductions n'a pas été considérée comme cliniquement significative. En conséquence, aucune adaptation posologique de l'alogliptine n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (scores de Child-Pugh de 5 à 9). L'alogliptine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9).

Âge, sexe, groupe ethnique, poids
L'âge (65-81 ans), le sexe, l'origine ethnique (populations caucasiennes, noires et asiatiques) et le poids n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'alogliptine. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique
La pharmacocinétique de l'alogliptine n'a pas été établie chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 4.2 ainsi que ci-dessus).

Metformine

Absorption

Après l'administration d'une dose de metformine par voie orale, le pic de concentration plasmatique (C_{max}) est atteint en 2,5 heures environ (T_{max}). La biodisponibilité absolue d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 500 mg ou 850 mg est d'environ 50 à 60 % chez les sujets sains. Après l'administration d'une dose orale, la fraction non absorbée retrouvée dans les fèces était de 20 à 30 %.

Après administration orale, l'absorption de la metformine est saturable et incomplète. On suppose que la pharmacocinétique de l'absorption de la metformine est non linéaire.

Aux doses et schémas posologiques recommandés pour la metformine, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 24 à 48 heures et sont généralement inférieures à 1 µg/ml. Dans des études cliniques contrôlées, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de metformine n'ont pas dépassé 4 µg/ml, même aux doses maximales.

L'alimentation ralentit et diminue légèrement l'absorption de la metformine. Après administration orale d'un comprimé de chlorhydrate de metformine à 850 mg, le pic de concentration plasmatique a été inférieur de 40 %, l'ASC diminuée de 25 % et le délai d'obtention du pic de concentration plasmatique (T_{max}) prolongé de 35 minutes. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable. La metformine diffuse dans les érythrocytes. Le pic sanguin est inférieur au pic plasmatique et apparaît approximativement au même moment. Les érythrocytes représentent très probablement un compartiment secondaire de distribution. Le volume moyen de distribution (V_d) est compris entre 63 et 276 L.

Biotransformation

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

Élimination

La clairance rénale de la metformine est > 400 ml/min, ce qui indique une élimination par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Après une administration par voie 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 proportionnellement à celle de la créatinine. La demi-vie d'élimination est ainsi prolongée, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine.

Vipdomet

Populations particulières

Insuffisance rénale
En raison de la présence de metformine, Vipdomet ne doit pas être utilisé chez les patients en insuffisance rénale sévère ou en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Vipdomet ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le traitement concomitant par alogliptine et metformine n'a pas provoqué de nouvelle toxicité, et aucun effet sur la toxicocinétique de l'une ou l'autre des substances actives n'a été observé.

Chez le rat, aucune anomalie fœtale associée au traitement n'a été observée après l'administration concomitante à des marges d'exposition d'environ 28 à 29 fois la dose maximale recommandée chez l'homme pour l'alogliptine et d'environ 2 à 2,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme pour la metformine, soit respectivement 25 mg/jour et 2 000 mg/jour. L'association s'est avérée potentiellement tératogène pour un petit nombre de fœtus (microphtalmie, réduction du globe oculaire et fente palatine) à des doses plus élevées de metformine (marges d'exposition d'environ 20 fois la DMRH pour l'alogliptine et 5 à 6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme pour la metformine).

Les données suivantes sont issues d'études effectuées individuellement avec l'alogliptine ou la metformine.

Alogliptine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Dans des études de toxicité de doses répétées d'une durée respective de 26 et 39 semaines chez le rat et le chien, la dose associée à l'absence d'effets indésirables (NOAEL) a donné des marges d'exposition correspondant respectivement à environ 147 et 227 fois l'exposition chez l'homme à la dose quotidienne totale recommandée de 25 mg d'alogliptine.

L'alogliptine n'était pas génotoxique dans les études conventionnelles de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

L'alogliptine n'était pas carcinogène dans les études de carcinogénicité d'une durée de 2 ans effectuées chez le rat et chez la souris. Une hyperplasie simple des cellules transitionnelles minime à légère a été observée dans la vessie urinaire de rats mâles à la dose la plus faible utilisée (27 fois l'exposition chez l'homme) sans qu'une NOAEL soit clairement établie (aucun niveau d'effet observé).

Chez le rat, l'alogliptine n'a pas eu d'effet indésirable sur la fécondité, la fonction de reproduction ou le développement embryonnaire précoce, à une exposition systémique très supérieure à l'exposition observée chez l'homme à la dose recommandée. Bien que la fécondité n'ait pas été affectée, une légère augmentation statistique du nombre de spermatozoïdes anormaux a été observée chez les mâles à une exposition très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée.

Un transfert placentaire de l'alogliptine a été observé chez le rat.

L'alogliptine n'a pas eu d'effet tératogène chez le rat ou le lapin, avec une exposition systémique à la NOAEL très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée. Des doses plus élevées d'alogliptine n'ont pas eu d'effet tératogène mais ont entraîné une toxicité maternelle et été associées à un retard et/ou à une absence d'ossification et à une diminution du poids fœtal.

Dans une étude du développement pré- et post-natal chez le rat, une exposition très supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée n'a pas eu d'effet délétère sur le développement de l'embryon ni affecté la croissance et le développement de la progéniture. Des doses plus élevées d'alogliptine ont entraîné une réduction du poids de la progéniture et eu des effets sur le développement considérés comme secondaires à la réduction du poids.

Les études sur des rates allaitantes indiquent que l'alogliptine est excrétée dans le lait.

Aucun effet lié à l'alogliptine n'a été observé chez les jeunes rats après administration de doses répétées pendant 4 et 8 semaines.

Metformine

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol
Cellulose microcristalline
Povidone K30
Crospovidone Type A
Stéarate de magnésium

Pelliculage

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE)/ polychlorure de vinyle (PVC) avec opercule en aluminium. Boîtes de 10, 14, 20, 28, 56, 60, 98, 112, 180, 196, 196 ou 200 comprimés pelliculés, et conditionnement multiple composé de 196 (2 étuis de 98) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danemark
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/843/001-026

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 septembre 2013
Date du dernier renouvellement : 24 mai 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.