

octobre 2009

Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique GALVUS® - NOVARTIS

Dénomination

GALVUS 50mg comprimés

Substance active

Vildagliptine

Statut d'enregistrement

Procédure centralisée (Rapporteur/Co-rapporteur : Suède/France)

AMM : 26 septembre 2007

Date de Commercialisation en France : 27 août 2009

Indications, mode d'administration et posologie

Galvus® est un inhibiteur de la dipeptidylpeptidase 4 (DDP-4) indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour le contrôle de la glycémie en bithérapie :

- En association avec la metformine, lorsque que celle-ci, utilisée en monothérapie à la dose maximale tolérée ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie,
- En association avec un sulfamide hypoglycémiant lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie à la dose maximale tolérée ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou mal tolérée.
- En association avec un agoniste des récepteurs PPAR γ (glitazone), lorsque l'utilisation de celui-ci est appropriée et ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie.

En association avec la metformine ou une glitazone, la dose quotidienne recommandée de Galvus® est de 100 mg administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir.

En association avec un sulfamide hypoglycémiant, la dose quotidienne recommandée de Galvus® est de 50 mg en une fois le matin. Chez ces patients, la dose de 100 mg n'est pas plus efficace que celle de 50 mg.

Profil de sécurité d'emploi

Le profil de sécurité d'emploi de Galvus® a été établi à partir des données d'essais cliniques de phase II et de phase III incluant 3784 patients, dont 2264 ont reçu une monothérapie et 1520 la bithérapie.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés et avec une incidence dans le groupe Galvus® supérieure à celle rapportée dans le groupe placebo sont :

- en monothérapie : sensations vertigineuses, céphalées, œdèmes périphériques, constipation, rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures et arthralgies.
- tremblements, céphalées, sensations vertigineuses, fatigue et nausées lorsque Galvus® est associé à la metformine,
- tremblements, prise de poids, céphalées, sensations vertigineuses, asthénie, constipation et rhinopharyngites lorsque Galvus® est associé à un sulfamide hypoglycémiant,
- œdèmes périphériques, céphalées, asthénie lorsque Galvus® est associé à une glitazone,

Les risques principaux liés à l'utilisation de Galvus® sont :

- Atteinte hépatique

L'analyse de la tolérance à 24 semaines de traitement a montré une augmentation de l'incidence des élévations des transaminases (ALAT et ASAT supérieures ou égales à trois fois la limite supérieure de la normale) dans les groupes de patients recevant quotidiennement 100 mg de Galvus® en une seule prise (0,86%) par rapport aux patients

recevant 100 mg de Galvus® en deux prises (0,34%) ou du placebo (0,40%), à ceux recevant 50 mg de Galvus® par jour (0,21%) et aux autres groupes comparateurs (0,20%).

Galvus® ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Un contrôle de la fonction hépatique doit être effectué avant l'instauration du traitement par Galvus®. Chez les patients présentant un taux d'ALAT et/ou ASAT supérieur à trois fois la normale, le traitement doit être arrêté. Au cours du traitement, la fonction hépatique doit être surveillée tous les 3 mois pendant la première année. En cas d'élévation des transaminases, une surveillance régulière de la fonction hépatique sera effectuée jusqu'à normalisation de la fonction hépatique. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT supérieures ou égales à 3 fois la normale, il est recommandé d'arrêter le traitement par Galvus®. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Galvus®. Le traitement par Galvus® ne doit pas être réintroduit après normalisation du bilan hépatique.

- Angioedème

Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DDP-4), augmenteraient la substance P et potentiellement le risque d'angioedème. De très rares cas d'angioedème ont été rapportés dans les groupes traités par Galvus® avec une fréquence comparable à celle du groupe placebo. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque Galvus® a été associée à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou à un antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2.

D'autre part il existe des risques potentiels lors de l'utilisation de Galvus® :

- Hypoglycémie

En association avec la metformine, la fréquence des hypoglycémies a été de 0,9 % dans les groupes Galvus® (100 mg/jour) et de 0,4% dans les groupes placebo. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2% lorsque 50 mg par jour de Galvus® ont été ajoutés à un sulfamide hypoglycémiant versus 0,6 % pour l'association d'un sulfamide hypoglycémiant et placebo. Les épisodes d'hypoglycémie ont été moins fréquents chez les patients traités par Galvus® (100mg/jour) et glitazone (0,6%) que chez les patients traités par l'association glitazone et placebo (1,9%).

Enfin dans une nouvelle étude (2308), en association avec la metformine versus glimépiride, à efficacité comparable, l'association Galvus® /metformine a entraîné moins d'hypoglycémies (chez 1.7% des patients, 39 épisodes au total) que l'association metformine /glimépiride (chez 16,2% des patients, 554 épisodes au total).

- Lésions cutanées (vésicules, ulcérations)

Chez le singe, des vésicules ont été observées à la dose de 5 mg/kg/jour, correspondant à l'exposition humaine de 100 mg/jour. A des doses supérieures ou égales à 5 mg/kg/jour, les lésions cutanées observées étaient des vésicules et des ulcérations au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue).

Lors des essais cliniques, la fréquence des lésions cutanées a été similaire dans les groupes Galvus® (0 à 1,6%) et placebo (0-4,6%).

Bien que ce signal préclinique n'ait été observé dans les essais cliniques, une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est recommandée lors des soins habituels chez le patient diabétique."

- Troubles de la conduction cardiaque

Lors des études précliniques, des morts subites et des retards de la conduction intracardiaque ont été observés chez le chien recevant des doses supérieures à celles recommandées chez l'homme. Les mesures électrocardiographiques chez des sujets sains exposés à de fortes doses (100 mg à 400 mg par jour) n'ont pas montré d'effet du Galvus® sur les intervalles PR, QRS et QT. Dans les études cliniques, des anomalies de la conduction auriculo-ventriculaire (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré) transitoires de fréquence inférieure à celle rapportée pour les diabétiques et sans symptômes cardio-vasculaires ont été observées. Pour le moment la responsabilité de Galvus® dans la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré n'a pas pu être établie mais ne peut pas être exclue.

- Hémorragie gastro-intestinale

Des symptômes gastro-intestinaux (notamment des vomissements, diarrhées, selles sanglantes) ont été observés chez le chien. Au cours des essais cliniques la fréquence des hémorragies gastro-intestinales a été comparable dans les groupes Galvus® et placebo.

- Troubles neuropsychiatriques

L'ataxie, la diminution des reflexes, les tremblements, et les pupilles dilatées ont été observés chez le chien exposé à forte dose de Galvus® (75mg/kg/jour). Au cours des essais cliniques les troubles du système nerveux ont été plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Galvus® à la dose quotidienne de 100 mg (16,6%) par rapport au placebo (13,5%), en raison d'un nombre plus important de cas d'étourdissements et de maux de tête chez les patients traités par Galvus®.

- Infection

L'infection est considérée comme un risque potentiel car les expériences in vitro ont montré que Galvus® induisait une suppression de la prolifération cellulaire des lymphocytes humains.

Toutefois, les études d'immunotoxicité in vivo n'ont montré aucun effet sur la réponse immunitaire. Aucune augmentation du risque infectieux n'a été retrouvée dans le programme d'essais cliniques chez les patients traités par Galvus® en comparaison au placebo.

- Atteintes musculaires

Des troubles musculaires ont été rapportés chez des sujets sains exposés à de fortes doses de Galvus® (≥400 mg par jour). Dans les essais cliniques, la fréquence des événements musculaires était la même sous Galvus® que sous placebo.

Mesures mises en place dans le cadre du plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR européen, en complément de la pharmacovigilance classique, comprend :

- Une étude observationnelle à long terme dont l'objectif est de comparer la sécurité d'emploi de 9000 patients traités par Galvus et 54000 patients traités par d'autres antidiabétiques oraux dans la base de données General Practice Research Database (GPRD).
- Une étude d'utilisation qui a pour objectif de décrire les caractéristiques des patients traités et d'évaluer le bon usage de Galvus®. Il s'agit d'une étude sur bases de données qui sera menée dans plusieurs pays européens (Allemagne, Autriche, Danemark, France, Grande Bretagne et Suède). Environ 500 patients seront inclus dans chaque pays.
- Une étude préclinique visant à étudier les mécanismes de survenue des lésions cutanées induites chez le singe par Galvus®.
- Deux études cliniques, randomisées, et multicentriques afin d'évaluer la tolérance de Galvus® (50 mg/ jour) chez des patients insuffisants rénaux modérés et sévères et traités initialement par l'insuline ou par un sulfamide hypoglycémiant : l'une évaluera Galvus® par rapport à un placebo (chez 450 patients dans différents pays européens, dont la France) et l'autre par rapport à la sitagliptine (chez 150 patients aux Etats-Unis).
- Une étude clinique randomisée et multicentrique afin d'étudier la tolérance de Galvus® (50 mg/ jour) par rapport à un placebo chez des patients diabétiques insuffisants cardiaques. Cette étude sera menée en Europe et devrait inclure environ 250 patients.

En complément du PGR européen, l'Afssaps a mis en place un suivi national de Pharmacovigilance.

L'Afssaps rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être lié à la prise de Galvus® doit être déclaré par les professionnels de santé au CRPV de rattachement géographique (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr, et dans le Dictionnaire Vidal).

Lien avec le RCP :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/emea-combined-h771fr.pdf>

Lien avec l'EPAR (European Public Assessment Report) :

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-fr1.pdf>

Ont participé à la rédaction de la fiche :
S. Miranda, B. Porokhov (Afssaps), H. Le-Louet (CRPV Créteil)