1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Galvus 50 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de vildagliptine.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 47,82 mg de lactose (anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé rond (8 mm de diamètre), plat de couleur blanche à légèrement jaunâtre et à bords biseautés. L'inscription « NVR » est gravée sur une face, et « FB » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La vildagliptine est indiquée en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique pour améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients adultes diabétiques de type 2 :

- en monothérapie chez les patients pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.
- en association avec d'autres médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline, quand ces derniers ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique suffisant (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 pour les données disponibles sur les différentes associations).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes
En monothérapie, en association à la metformine, en association à une thiazolidinedione, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou en association à l'insuline (avec ou sans metformine), la dose quotidienne recommandée de vildagliptine est de 100 mg, administrée en une dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir.

En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptine par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

En cas d'utilisation en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

Si la prise de Galvus a été oubliée, elle devra être prise dès que le patient s'en souvient. Une dose double ne doit pas être prise le même jour.

La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine et de la metformine en association triple avec une thiazolidinedione n'ont pas été établies.

Informations supplémentaires dans les populations particulières
Sujets âgés (65 ans et plus)
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de Galvus est de 50 mg une fois par jour (voir également rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients 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 également rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique
Galvus ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de Galvus chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir également rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.
Galvus peut être administré pendant ou en dehors des repas (voir également rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Chez les patients insulinodépendants, Galvus ne remplace pas l'insuline. Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique.

Insuffisance rénale

L'expérience est limitée chez les patients sous hémodialyse présentant une IRT. Par conséquent Galvus doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir également les rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'ALAT ou d'ASAT avant traitement supérieurs à 3 fois la LSN (voir également les rubriques 4.2 et 5.2).

Surveillance des enzymes hépatiques

De rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés. 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 Galvus afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par Galvus 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 ; une surveillance régulière de la fonction hépatique sera ensuite effectuée jusqu'à normalisation des paramètres hépatiques. En cas de persistance de l'élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT ≥ 3 fois la LSN, 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.

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

Insuffisance cardiaque

Une étude clinique menée avec de la vildagliptine chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I à III selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) a montré que le traitement par la vildagliptine n'était pas associé à une altération de la fonction ventriculaire gauche ou à une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante (ICC) versus placebo. L'expérience clinique chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque de classe III selon la classification fonctionnelle NYHA traités par la vildagliptine est encore limitée et les résultats ne sont pas concluants (voir rubrique 5.1).

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe IV selon la classification NYHA, son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population.

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. En outre, depuis la commercialisation, des cas de lésions cutanées bulleuses et desquamantes ont été rapportés. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

Pancréatite aiguë

L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë.

En cas de suspicion de pancréatite, la vildagliptine doit être arrêtée ; si la pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être ré-administrée. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie

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

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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 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.

Association avec la pioglitazone, la metformine et le glibenclamide

Les résultats des études menées avec ces antidiabétiques oraux n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes.

Digoxine (substrat de la gp-P), warfarine (substrat du CYP2C9)

Les études cliniques menées chez des sujets sains n'ont pas montré d'interactions pharmacocinétiques cliniquement pertinentes. Toutefois, ceci n'a pas été établi dans la population cible.

Association avec l'amlodipine, le ramipril, le valsartan ou la simvastatine

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 avec la vildagliptine.

Association avec les inhibiteurs l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Le risque d'angiœdème peut être augmenté chez les patients prenant de façon concomitante des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (voir rubrique 4.8).

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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes sur l'utilisation de la vildagliptine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à doses élevées (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison d'un manque de données chez l'homme, Galvus ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel. Les études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la vildagliptine dans le lait maternel. Galvus ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de Galvus sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés (voir rubrique 5.3).

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

Résumé du profil de sécurité

Les données de tolérance proviennent d'un total de 5 451 patients traités par la vildagliptine à une dose quotidienne de 100 mg (50 mg deux fois par jour) dans des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo d'une durée d'au moins 12 semaines. Parmi ces patients, 4 622 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 829 ont reçu le placebo.

La majorité des effets indésirables observés dans ces études 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. Une hypoglycémie a été observée chez les patients recevant la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline. Le risque de pancréatite aigüe a été observé après l'utilisation de la vildagliptine (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études en double aveugle chez les patients traités par Galvus en monothérapie et en association sont listés ci-dessous pour chaque indication par classe de systèmes d'organes et fréquence absolue. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu la vildagliptine en monothérapie ou en association dans les études cliniques contrôlées et au cours de l'expérience post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes – effets indésirables	**Fréquence**
Infections et infestations	
Rhinopharyngite	Très fréquent
Infection des voies aériennes supérieures	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypoglycémie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Sensations vertigineuses	Fréquent
Céphalées	Fréquent
Tremblements	Fréquent
Affections oculaires	
Vision trouble	Fréquent
Affections gastro-intestinales	
Constipation	Fréquent
Nausée	Fréquent
Reflux gastro-oesophagien	Fréquent
Diarrhées	Fréquent
Douleurs abdominales, y compris hautes	Fréquent
Vomissements	Fréquent
Flatulence	Peu fréquent
Pancréatite	Rare
Affections hépatobiliaires	
Hépatite	Indéterminée*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Hyperhidrose	Fréquent

Eruption	Fréquent
Prurit	Fréquent
Dermatite	Fréquent
Urticaire	Peu fréquent
Lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse	Indéterminée*
Vascularite cutanée	Indéterminée*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Arthralgies	Fréquent
Myalgies	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Dysfonction érectile	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Asthénie	Fréquent
Œdèmes périphériques	Fréquent
Fatigue	Peu fréquent
Frissons	Peu fréquent
Investigations	
Anomalies des tests hépatiques	Peu fréquent
Poids augmenté	Peu fréquent
* sur la base de l'expérience post-commercialisation.	

Description des effets indésirables sélectionnés

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

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

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

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:

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

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

Symptômes

Les informations sur les symptômes probables d'un surdosage proviennent d'une étude de tolérance à doses croissantes chez des sujets sains ayant pris Galvus 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'œdème 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'aspartate aminotransférase (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.

Prise en charge

En cas de surdosage, une prise en charge appropriée est recommandée. La vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Toutefois, le principal métabolite d'hydrolyse (LAY 151) peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés en cas de diabète, inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4), Code ATC : A10BH02

La vildagliptine, par l'intermédiaire d'un effet inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4, amplifie l'effet incrétine sur les îlots de Langerhans.

Mécanisme d'action

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 (glucagon-like peptide 1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Effets pharmacodynamiques

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.

Efficacité et sécurité clinique

Plus de 15 000 patients diabétiques de type 2 ont participé à des études cliniques en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou *versus* comparateur actif, avec une durée de traitement allant jusqu'à 2 ans ou plus. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée à plus de 9 000 patients à des doses quotidiennes de 50 mg une fois par jour, 50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour. Plus de 5 000 patients hommes et plus de 4 000 patients femmes ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Plus de 1 900 patients âgés de 65 ans et plus ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée en

monothérapie chez des patients diabétiques de type 2 naïfs ou en association chez des patients insuffisamment contrôlés par d'autres médicaments antidiabétiques.

En résumé, la vildagliptine administrée en monothérapie ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant et une thiazolidinedione a amélioré le contrôle glycémique, diminuant significativement le taux d'HbA_{1c} en fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (voir Tableau 2).

Au cours des essais cliniques, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA_{1c} avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA_{1c} plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA_{1c} initial a diminué de -1% sous vildagliptine (50 mg deux fois par jour) versus -1,6% sous metformine (avec titration à 2 g/jour), la non-infériorité statistique n'ayant pas été atteinte. Les effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés avec une incidence significativement plus faible chez les patients traités par vildagliptine par rapport à ceux traités par metformine.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la rosiglitazone (8 mg une fois par jour). Chez les patients qui avaient un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,7%, les diminutions moyennes ont été de -1,20% avec la vildagliptine et de -1,48% avec la rosiglitazone. Les patients recevant de la rosiglitazone ont présenté une augmentation moyenne du poids (+1,6 kg) alors que ceux recevant de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (-0,3 kg). L'incidence des œdèmes périphériques a été plus faible dans le groupe traité par vildagliptine que dans le groupe traité par rosiglitazone (2,1% *versus* 4,1% respectivement).

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (jusqu'à 320 mg/jour). Après deux ans, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,6%, les diminutions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,5% avec la vildagliptine et de -0,6% avec le gliclazide. La non infériorité statistique n'a pas été atteinte. La vildagliptine a été associée à un nombre plus faible d'hypoglycémie (0,7%) que le gliclazide (1,7%).

Dans une étude de 24 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée à la pioglitazone (30 mg une fois par jour) chez des patients insuffisamment contrôlés avec la metformine (dose quotidienne moyenne : 2020 mg). Chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4%, les diminutions moyennes ont été de -0,9% avec l'association vildagliptine et metformine et de -1,0% avec l'association pioglitazone et metformine. Une augmentation moyenne du poids de +1,9 kg a été observée chez les patients recevant l'association pioglitazone et metformine versus +0,3 kg chez ceux recevant l'association vildagliptine et metformine.

Dans une étude d'une durée de 2 ans, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au glimépiride (jusqu'à 6 mg/jour – dose moyenne à 2 ans : 4,6 mg) chez des patients traités par la metformine (dose quotidienne moyenne : 1894 mg). Après 1 an, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 7,3%, les diminutions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,4% avec l'association vildagliptine et metformine et de -0,5% avec l'association glimépiride et metformine. La modification de poids avec la vildagliptine a été de -0,2 kg *versus* +1,6 kg avec le glimépiride. L'incidence des hypoglycémies était significativement plus faible dans le groupe vildagliptine (1,7%) que dans le groupe glimépiride (16,2%). A la fin de l'étude (à 2 ans), le taux d'HbA_{1c} était similaire aux valeurs initiales dans les deux groupes de traitement et les différences de changement de poids et d'incidence d'hypoglycémies étaient inchangées.

Dans une étude de 52 semaines, la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) a été comparée au gliclazide (dose moyenne quotidienne : 229,5 mg) chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine à l'état initial de 1928 mg/jour). Après 1 an, les réductions moyennes d'HbA_{1c} ont été de -0,81% avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,4%) et de -0,85% avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,5%) ; la non-infériorité statistique a été atteinte (IC 95% -0,11 – 0,20). La modification de poids avec la vildagliptine a été de +0,1 kg en comparaison à +1,4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines, l'efficacité de l'association fixe de vildagliptine et de metformine (titrée progressivement jusqu'à une dose de 50 mg/500 mg deux fois par jour ou 50 mg/1000 mg deux fois par jour) administrée en première intention chez des patients naïfs de traitement a été évaluée. Le taux d'HbA_{1c} a diminué de -1,82% avec vildagliptine/metformine 50 mg/1000 mg deux fois par jour, de -1,61% avec vildagliptine/metformine 50 mg/500 mg deux fois par jour, de -1,36% avec la metformine 1000 mg deux fois par jour et de -1,09% avec la vildagliptine 50 mg deux fois par jour, chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8,6%. La diminution du taux d'HbA_{1c} chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA_{1c} ≥10,0% était plus importante.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de 24 semaines a été menée afin d'évaluer l'effet d'un traitement par une dose de vildagliptine de 50 mg une fois par jour en comparaison au placebo chez 515 patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée (n=294) ou une insuffisance rénale sévère (n=221). A l'état initial, 68,8% et 80,5% des patients présentant respectivement une insuffisance rénale modérée et sévère étaient traités avec de l'insuline (dose moyenne quotidienne de 56 unités et 51,6 unités respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA_{1c} comparé au placebo (différence de -0,53%) à partir d'un taux initial moyen de 7,9%. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, la vildagliptine a diminué significativement le taux d'HbA_{1c} comparé au placebo (différence de -0,56%) à partir d'un taux initial moyen de 7,7%.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 318 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine (≥1500 mg par jour) et du glimépiride (≥4 mg par jour). La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8% était de -0,76%.

Un essai clinique de 24 semaines, randomisé, en double-aveugle, contrôlé versus placebo a été mené chez 449 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou pré-mélangée (dose quotidienne de 41 unités), avec utilisation concomitante de metformine (n=276) ou sans metformine concomitante (n=173). La vildagliptine en association avec l'insuline diminue significativement l'HbA_{1c} comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA_{1c} de 8,8% était -0,72%. Dans les sous-groupes traités avec ou sans metformine concomitante à l'insuline, la réduction moyenne versus placebo de l'HbA_{1c} était de -0,63% et -0,84%, respectivement. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie dans la population globale était de 8,4% et 7,2% dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement. Les patients ayant reçu de la vildagliptine n'ont pas pris de poids (+0,2 kg) tandis que ceux ayant reçu le placebo ont présenté une perte de poids (-0,7 kg).

Dans une autre étude de 24 semaines chez des patients avec un diabète de type 2 plus avancé non suffisamment contrôlé par insuline seule (à action courte ou longue, dose moyenne d'insuline 80 UI/jour), la réduction moyenne de l'HbA_{1c} quand la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) est ajoutée à l'insuline, est significativement supérieure à celle du groupe placebo plus insuline (-0,5% versus -0,2%). L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe vildagliptine que dans le groupe placebo (22,9% versus 29,6%).

Un essai clinique multicentrique de 52 semaines, randomisé, en double-aveugle a été mené chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque congestive (classe I à III selon la classification NYHA) afin d'évaluer l'effet de la vildagliptine 50 mg administrée deux fois par jour (n=128) comparé au placebo (n=126) sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF). La vildagliptine n'a pas été associée à une altération de la fonction ventriculaire gauche ni à une détérioration d'une ICC préexistante. Les évènements cardiovasculaires adjudiqués étaient globalement équilibrés. Il y avait plus d'évènements cardiaques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III selon NYHA traités par la vildagliptine par rapport au placebo. Cependant, l'existence de déséquilibres en termes de risque cardiovasculaire favorisant le placebo initialement,

et le faible nombre d'évènements observés, font qu'il est impossible de conclure fermement. La vildagliptine a diminué significativement l'HbA_{1c} par rapport au placebo (différence de 0,6%) à la semaine 16, à partir d'un taux initial moyen de 7,8%. Dans le sous-groupe de classe III selon NYHA, la diminution de l'HbA_{1c} par rapport au placebo était plus faible (différence de 0,3%) mais cette conclusion est limitée par le faible nombre de patients (n=44). L'incidence des hypoglycémies dans la population était de 4,7% et 5,6% dans les groupes vildagliptine et placebo, respectivement.

Une étude multicentrique de 5 ans, randomisée, en double aveugle (VERIFY) a été menée chez les patients diabétiques de type 2 pour évaluer l'effet d'un traitement précoce associant la vildagliptine à la metformine (n=998) par rapport au traitement initial standard de metformine en monothérapie suivie de l'association avec la vildagliptine (groupe de traitement séquentiel) (n=1 003) chez les patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. L'association de la vildagliptine 50 mg deux fois par jour à la metformine a entrainé une réduction relative statistiquement et cliniquement significative du risque de « délai avant échec confirmé du traitement initial » (valeur HbA_{1c} ≥7%) par rapport à la metformine en monothérapie dans le traitement de patients naïfs diabétiques de type 2 pendant la durée de l'étude de 5 ans (HR [95%CI]: 0,51 [0,45-0,58]; p<0,001). L'incidence de l'échec du traitement initial (valeur HbA_{1c} ≥7%) était de 429 (43,6%) patients dans le groupe de traitement en association et de 614 (62,1%) patients dans le groupe de traitement séquentiel.

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

Tableau 2 Principaux résultats d'efficacité de la vildagliptine dans les études en monothérapie contrôlées contre placebo et dans les études en association (analyse du critère principal d'efficacité sur la population en ITT)

Etudes en monothérapie contrôlées contre placebo	**HbA_{1c} moyenne initiale (%)**	**Variation de l'HbA_{1c} moyenne (%) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales**	**Variation de l'HbA_{1c} moyenne (%) à la semaine 24 par rapport au placebo (IC à 95%)**
Etude 2301 : Vildagliptine 50 mg deux fois par jour (n=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Etude 2384 : Vildagliptine 50 mg deux fois par jour (n=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p < 0,05 en comparaison *versus* placebo	
Etudes en association			
Vildagliptine 50 mg deux fois par jour + metformine (n=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptine 50 mg par jour + glimépiride (n=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg deux fois par jour + pioglitazone (n=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptine 50 mg deux fois par jour + glimépiride (n=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p < 0,05 en comparaison *versus* placebo + comparateur	

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec un pic de concentration plasmatique observé à 1,7 heures. Les aliments retardent légèrement l'apparition du pic de concentration plasmatique de 2,5 heures mais ne modifient pas l'exposition globale (ASC). L'administration de la vildagliptine avec les aliments entraine une diminution de la C_{max} (19%). Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et Galvus peut donc être pris 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 les produits d'hydrolyse de la fraction glucuronide (BQS867) et amide (4% de la dose). Des données *in vitro* issues de microsomes de rein humains suggèrent que le rein pourrait être l'un des organes principaux contribuant à l'hydrolyse de la vildagliptine en son principal métabolite inactif, LAY151. La DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude *in vivo* menée chez des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée de façon quantifiable par les enzymes du CYP450. Par conséquent, il est peu probable que la clairance métabolique de la vildagliptine soit affectée par l'administration concomitante d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs du CYP450. Les études *in vitro* ont montré que la vildagliptine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des enzymes du CYP450. Il est donc peu probable que la vildagliptine ait un effet sur la clairance métabolique en administration concomitante avec des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4/5.

Élimination

Après administration orale de [^{14}C] vildagliptine, environ 85% de la dose est excrétée dans les urines et 15% de la dose est retrouvée dans les fèces. Après administration orale, l'élimination rénale de la vildagliptine sous forme inchangée représente 23% de la dose. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont respectivement de 41 et 13 l/h. Après administration intraveineuse la demi-vie d'élimination moyenne est d'environ 2 heures. Après administration orale, la demi-vie d'élimination est d'environ 3 heures.

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques des groupes spécifiques de 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.

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

Insuffisance hépatique
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vildagliptine a été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère, définie selon les scores Child-Pugh (allant de 6 pour une insuffisance légère à 12 pour une insuffisance sévère), par rapport à des sujets sains. Après administration d'une dose unique chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, l'exposition à la vildagliptine a été diminuée (20% et 8% respectivement), alors que l'exposition à la vildagliptine a augmenté de 22% chez les patients présentant une insuffisance sévère. La modification maximale (augmentation ou diminution) de l'exposition à la vildagliptine est d'environ 30%, ce qui n'est pas considéré comme cliniquement significatif. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte hépatique et les modifications de l'exposition à la vildagliptine.

Insuffisance rénale
Une étude en ouvert, à doses multiples a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de la dose thérapeutique faible de vildagliptine (50 mg une fois par jour) chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale chronique définie par la clairance de la créatinine (légère : 50 à < 80 ml/min, modérée : 30 à < 50 ml/min et sévère : < 30 ml/min), par rapport à des sujets témoins sains.

L'ASC de la vildagliptine a été augmentée d'environ 1,4, 1,7 et 2 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère par rapport aux sujets sains. L'ASC des métabolites LAY151 et BQS867 a été augmentée d'environ 1,5, 3 et 7 fois chez les patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère, modérée et sévère. Les données limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) montrent que l'exposition à la vildagliptine est comparable à celle observée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. Les concentrations en LAY151 étaient approximativement 2-3 fois supérieures à celles observées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La vildagliptine était hémodialysée de façon limitée (3% au cours d'une séance d'hémodialyse de 3-4 heures démarrant 4 heures après la prise de la dose).

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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 postnatal a été réalisée chez le rat. Des effets n'ont été observés qu'en association avec une toxicité maternelle à des doses ≥ 150 mg/kg et ont inclus une diminution transitoire du poids et une réduction de l'activité motrice dans la génération F1.

Une étude de carcinogénicité de deux ans a été menée chez le rat à des doses orales allant jusqu'à 900 mg/kg (environ 200 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée). Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs attribuables à la vildagliptine n'a été observée. Une autre étude de carcinogénicité de deux ans a été réalisée chez la souris à des doses orales allant jusqu'à 1000 mg/kg. Une incidence accrue d'adénocarcinomes mammaires et d'hémangiosarcomes a été observée, avec une dose sans effet de 500 mg/kg (59 fois l'exposition humaine) et de 100 mg/kg (16 fois l'exposition humaine) respectivement. L'incidence accrue de ces tumeurs chez la souris n'est pas considérée comme représentant un risque significatif pour l'homme, compte tenu de l'absence de génotoxicité de la vildagliptine et de son principal métabolite, de l'occurrence de ces tumeurs chez une seule espèce et des rapports d'exposition systémique élevés auxquels ces tumeurs ont été observées.

Dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le singe cynomolgus, des lésions cutanées ont été observées à des doses ≥ 5 mg/kg/jour. Elles étaient situées de manière constante au niveau des extrémités (mains, pieds, oreilles et queue). A la dose de 5 mg/kg/jour (représentant à peu près l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg), seules des vésicules ont été observées. Elles ont été réversibles malgré la poursuite du traitement et n'ont pas été associées à des anomalies histopathologiques. Une desquamation, une exfoliation, des croûtes et des plaies sur la queue, accompagnées des modifications histopathologiques correspondantes, ont été observées à des doses ≥ 20 mg/kg/jour (soit environ 3 fois l'exposition humaine ASC à la dose de 100 mg). Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées à des doses ≥ 80 mg/kg/jour. Les lésions cutanées n'ont pas été réversibles chez les singes traités avec 160 mg/kg/jour pendant une période de récupération de 4 semaines.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose anhydre
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine 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 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ou 336 comprimés ainsi qu'en conditionnements multiples de 336 (3 boîtes de 112) comprimés.
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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

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

EU/1/07/414/001-010
EU/1/07/414/018

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

Date de première autorisation : 26 septembre 2007
Date de dernier renouvellement : 23 juillet 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05.12.2025

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