

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Galvus® 50mg, Comprimés, Boite de 28

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

INN : Vildagliptine

Excipients:

Carboxyméthylamidon sodique
Cellulose microcristalline
Lactose anhydre
Stéarate de magnésium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pour voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Galvus est indiqué dans le traitement adjuvant avec un régime et de l'activité physique chez les patients diabétiques de type 2

- en monothérapie lorsque le régime et l'activité physique ne sont pas suffisants
- en double association
 - avec la metformine lorsque le régime, l'activité physique et la metformine n'offrent pas à eux seuls un contrôle suffisant de la glycémie
 - avec une sulfonylurée lorsque le régime, l'activité physique et la sulfonylurée n'offrent pas à eux seuls un contrôle suffisant de la glycémie
 - avec une thiazolidinedione lorsque le régime, l'activité physique et la thiazolidinedione n'offrent pas à eux seuls un contrôle suffisant de la glycémie .
- en triple association

avec la metformine et une sulfonylurée_lorsque le régime, l'activité physique et la double association de ces deux substances n'offrent pas un contrôle suffisant de la glycémie

Galvus est aussi indiqué en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime, l'activité physique et une dose stable d'insuline n'offrent pas un contrôle suffisant de la glycémie.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement antidiabétique doit être dosé de façon individuelle.

La dose recommandée de Galvus en monothérapie est de 50 mg une fois ou deux fois par jour.

En association avec l'insuline (avec ou sans metformine), la dose recommandée de Galvus est de 50 mg une ou deux fois par jour, selon la fonction rénale (cf. «Patients avec troubles rénaux»).

En association avec la metformine ou en association avec la metformine et une sulfonylurée, la dose recommandée de Galvus est de 50 mg deux fois par jour.

En combinaison avec une sulfonylurée ou une thiazolidinedione, la dose de Galvus recommandée est de 50 mg une fois par jour.

En cas d'association avec une sulfonylurée, une posologie plus faible de la sulfonylurée peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Une posologie supérieure à 50 mg deux fois par jour n'est pas recommandée.

Les comprimés peuvent se prendre indépendamment d'un repas.

Patients avec troubles rénaux

Aucune adaptation des doses de Galvus n'est requise chez les patients présentant une altération légère de la fonction rénale (clairance de la créatinine [CrCl] ≥ 50 ml/min, ce qui correspond à une créatinine sérique de ≤ 150 μ mol/l chez les hommes et ≤ 133 μ mol/l chez les femmes). La dose recommandée de Galvus chez des patients avec insuffisance rénale modérée à sévère est de 50 mg une fois par jour (cf. «Mises en garde et précautions» et «Pharmacocinétique»).

Patients avec troubles hépatiques

L'utilisation de Galvus n'est pas recommandée chez les patients avec insuffisance hépatique, y compris les patients présentant des valeurs d'ASAT ou d'ALAT supérieures à 2.5x la limite supérieure de la norme avant le début du traitement.

Patients âgés

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.

Enfants et adolescents

L'efficacité et la sécurité de Galvus n'ont pas été testées chez les patients âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Galvus n'est donc pas recommandée chez les patients pédiatriques.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la vildagliptine ou à l'un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tout traitement du diabète devrait inclure un contrôle du régime alimentaire. Une réduction des apports caloriques, une perte de poids et une activité physique sont indispensables à un traitement adéquat des patients diabétiques. Cela ne vaut pas seulement pour le traitement primaire du diabète, mais aussi comme traitement adjuvant au traitement médicamenteux.

Galvus ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1, ni chez les patients en acidocétose.

Troubles rénaux

L'expérience est limitée chez les patients atteints d'une néphropathie au stade terminal (ESRD) sous hémodialyse. Galvus doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

La clairance de la créatinine doit être mesurée avant le début du traitement, puis faire l'objet de contrôles réguliers durant celui-ci.

Troubles hépatiques

L'utilisation de Galvus n'est pas recommandée chez les patients avec insuffisance hépatique, y compris chez les patients dont les valeurs d'ASAT ou d'ALAT étaient supérieures à 2.5x la limite supérieure de la norme avant le traitement.

Surveillance des enzymes hépatiques

Des cas de troubles de la fonction hépatique (y compris de rares cas d'hépatite) ont été rapportés. Les patients étaient alors en général asymptomatiques, sans suites cliniques, et les tests hépatiques se sont normalisés après l'arrêt du traitement. Des tests de la fonction hépatique sont indiqués avant tout traitement de Galvus pour établir les valeurs de base des patients. Durant le traitement de Galvus, la fonction hépatique sera contrôlée à intervalles de trois mois durant la première année, puis périodiquement. Chez les patients développant une augmentation des valeurs des transaminases, ce test devra être renouvelé et, en cas de confirmation des valeurs, on surveillera le patient à intervalles raccourcis jusqu'à la normalisation. En cas d'augmentation de l'ASAT ou de l'ALAT à 3 fois la limite supérieure de la norme, il est conseillé d'interrompre le traitement de Galvus.

Le traitement de Galvus sera interrompu chez les patients développant un ictère ou d'autres signes d'insuffisance hépatique.

Après l'arrêt de Galvus et la normalisation des tests de la fonction hépatique, le traitement ne doit pas être repris.

Pancréatite

Depuis la commercialisation, des cas de pancréatite aiguë ont spontanément été rapportés comme effet indésirable. Les patients doivent donc être informés des symptômes caractéristiques d'une pancréatite aiguë: des douleurs abdominales intenses et persistantes.

Une régression des pancréatites a été observée après l'arrêt de la vildagliptine. En cas de suspicion de pancréatite, il convient d'arrêter la vildagliptine ainsi que les autres médicaments potentiellement suspects.

Insuffisance cardiaque

Une étude clinique menée avec la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de la classe fonctionnelle I-III selon la NYHA (New York Heart Association) a montré

que le traitement par la vildagliptine n'entraîne pas de modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ni d'aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante par rapport au placebo. L'expérience clinique chez les patients en classe fonctionnelle III selon la NYHA traités par la vildagliptine est encore limitée et les résultats de l'étude susmentionnée ne sont pas probants (voir «Propriétés/Effets»). L'utilisation de la vildagliptine n'a fait l'objet d'aucune expérience chez les patients présentant une insuffisance cardiaque de la classe fonctionnelle IV selon la NYHA au cours d'études cliniques. Son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée.

Affections cutanées

Au cours des études toxicologiques non-cliniques, des lésions cutanées telles que la formation de phlyctènes et des ulcérations des extrémités ont été rapportées chez les singes (voir le paragraphe «Données précliniques»). Bien qu'on n'ait pas constaté une incidence accrue de lésions cutanées lors des essais cliniques, on ne dispose que d'une expérience limitée chez les patients souffrant de complications cutanées du diabète. Une surveillance des affections de la peau à la recherche de phlyctènes et d'ulcères est donc recommandée, comme cela se fait de routine chez les patients diabétiques.

Hypoglycémies

Les patients recevant la vildagliptine en association avec une sulfonylurée ou de l'insuline sont éventuellement exposés à un risque accru d'hypoglycémie. Par conséquent, une diminution de la dose de la sulfonylurée ou de l'insuline doit éventuellement être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Les comprimés de Galvus contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, une maladie héréditaire rare, une carence sévère en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne devraient pas prendre les comprimés de Galvus.

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

Comme la vildagliptine n'inhibe ni induit les enzymes du CYP450, il est peu probable qu'elle interagisse avec les médicaments concomitants métabolisés par le CYP450 ou les inhibiteurs ou inducteurs de ces enzymes.

Des essais sur les interactions médicamenteuses ont été réalisés avec les médicaments habituellement prescrits simultanément chez les patients diabétiques de type 2 et des substances à marge thérapeutique étroite. Ces études n'ont pas mis en évidence d'interactions cliniquement significatives de la vildagliptine avec d'autres antidiabétiques oraux (glibenclamide, pioglitazone, metformine), amlodipine, digoxine, ramipril, simvastatine, valsartan ou warfarine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

La vildagliptine n'a eu d'effets tératogènes ni chez le rat, ni chez le lapin. On ne dispose pas d'une expérience suffisante du traitement par Galvus chez les femmes enceintes, raison pour laquelle la vildagliptine ne devrait pas être utilisée durant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement

Comme on ne sait pas si la vildagliptine passe dans le lait maternel, Galvus ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent. Un passage dans le lait a été démontré chez les rates allaitantes.

Fertilité

Aucune étude des effets sur la fertilité chez l'humain n'a été réalisée.

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

Aucune étude n'a été consacrée à l'effet sur l'aptitude à la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Les patients souffrant de vertiges ne devraient par conséquent pas conduire de véhicules, ni utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Des données relatives à l'appréciation de la sécurité sont disponibles pour un total de 3784 patients qui ont reçu une dose journalière de vildagliptine de 50 mg (une fois par jour) ou de 100 mg (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) dans le cadre d'études contrôlées d'une durée minimale de 12 semaines. Parmi eux, 2264 patients ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1520 patients en association avec un autre principe actif. 2682 patients ont été

traités avec une dose journalière de 100 mg de vildagliptine (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1102 patients avec 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

Des cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés dans les essais cliniques. Leur importance était dose-dépendante.

De rares cas d'angioœdème ont été signalés sous vildagliptine. La fréquence était comparable à celle du groupe contrôle. Une plus grande proportion de cas a été observée lorsque la vildagliptine était prise en combinaison avec un inhibiteur de l'ECA. Les événements étaient en majorité légers et ont disparu lors de la poursuite du traitement par la vildagliptine.

Une hypoglycémie est occasionnellement survenue dans les essais comparatifs contrôlés sur la monothérapie.

Les effets indésirables rapportés dans des essais cliniques en double aveugle au cours desquels Galvus a été administré en monothérapie et dans le cadre d'un traitement adjuvant sont listés ci-dessous par classe d'organes et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la manière suivante:

«*Très fréquents*» ($\geq 1/10$), «*fréquents*» ($\geq 1/100$, $< 1/10$), «*occasionnels*» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), «*rare*s» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), «*très rare*s» ($< 1/10'000$), *inconnu* (*ne peut pas être estimé sur la base des données disponibles*). A l'intérieur des groupes, les effets indésirables sont listés par ordre décroissant d'importance.

Infections

Très rare: infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite.

Système nerveux

Fréquent: vertiges, tremor.

Occasionnel: céphalées, fatigue.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent: nausées.

Occasionnel: constipation.

Troubles hépato-biliaires

Rare: élévation des transaminases.

Système musculosquelettique

Occasionnel: arthralgies.

Métabolisme

Occasionnel: hypoglycémie (*fréquent* dans le cadre d'un traitement combiné avec la metformine ou une sulfonylurée), prise de poids (*fréquent* dans le cadre d'un traitement combiné avec un TZD).

Troubles généraux

Occasionnel: asthénie, œdèmes périphériques (*fréquent* dans le cadre d'un traitement combiné avec un TZD).

Réactions indésirables déclarées spontanément ou rapportées dans la littérature – Expérience après la commercialisation

Depuis la commercialisation, les réactions indésirables suivantes ont été rapportées spontanément ou dans la littérature. Dans la mesure où ces réactions ont été signalées volontairement par une taille de population de densité inconnue, il est impossible d'estimer leur fréquence de manière fiable. Celle-ci est donc considérée comme «*inconnue*».

- Hépatite ayant régressé après l'arrêt de Galvus (voir «Mises en garde et précautions»).
- Urticatoire, exanthèmes bulleux, exfoliations cutanées locales ou formation de vésicules sur la peau, y compris pemphigoïde bulleuse.
- Pancréatite.

Association de la vildagliptine avec l'insuline (avec / sans metformine)

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées, la fréquence des hypoglycémies a été similaire dans les deux groupes de traitement (14.0% des patients sous vildagliptine versus 16.4 % des patients sous placebo). Des hypoglycémies sévères sont survenues chez n=2 patients sous

vildagliptine versus n=6 sous placebo. L'influence sur le poids moyen a été globalement faible dans les deux groupes de traitement (+ 0.6 kg sous vildagliptine versus +/- 0 kg sous placebo).

Les effets indésirables survenus dans ces études ont été:

Systeme nerveux

Fréquents: céphalées.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: nausées, reflux gastro-œsophagien.

Occasionnels: diarrhée, flatulence.

Troubles généraux

Fréquents: frissons.

Examens complémentaires

Fréquent: baisse de la glycémie.

Les sorties d'étude dues à ces effets indésirables ont globalement été rares.

Association avec metformine et une sulfonylurée

Une hypoglycémie a été fréquente dans les deux groupes thérapeutiques (5.1% pour vildagliptine + metformine + glimépiride vs 1.9 % pour placebo + metformine + glimépiride). Un cas sévère d'hypoglycémie a été rapporté dans le groupe vildagliptine. À la fin de l'étude, l'effet sur le poids corporel moyen était faible (+ 0.6 kg dans le groupe vildagliptine et 0.1 kg dans le groupe placebo).

Effets indésirables survenus chez les patients ayant pris 50 mg de Galvus deux fois par jour en association avec la metformine et une sulfonylurée (n=157):

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hypoglycémie

Systeme nerveux

Fréquents: sensation vertigineuse, tremblements

Troubles cutanés:

Fréquents: hyperhidrose

Troubles généraux

Fréquents: asthénie

4.9. Surdosage

Dans les essais cliniques, les œdèmes et les myalgies étaient doses-limitants. A 600 mg un sujet a présenté des œdèmes des mains et des pieds, ainsi qu'une élévation excessive de la créatine phosphokinase (CPK), associée à une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), de protéine C-réactive et de myoglobine. Trois autres participants de ce groupe ont souffert d'œdèmes des deux pieds s'accompagnant dans deux cas de paresthésies. Tous les symptômes et toutes les valeurs de laboratoire se sont normalisés après l'arrêt du médicament de l'étude.

En cas de surdosage, Galvus sera interrompu et le patient sera mis au bénéfice d'un traitement symptomatique et de soutien.

Galvus n'est pas dialysable, tandis que son métabolite principal peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Code ATC: A10BH02

La vildagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4).

L'administration de la vildagliptine provoque une inhibition de l'activité de la DPP-4, ce qui augmente les taux endogènes des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et GIP (polypeptide insulinothèque glucose-dépendant/glucose dépendant insulinothèque polypeptide) aussi bien à jeun que postprandial.

Avec l'augmentation des taux endogènes des hormones incrétines, la vildagliptine renforce la sensibilité des cellules bêta au glucose, ce qui améliore la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. Un traitement avec 50-100 mg de vildagliptine par jour a entraîné chez les patients diabétiques de type 2 une amélioration significative des marqueurs de la fonction des cellules bêta, y compris de l'HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), du rapport proinsuline/insuline et des paramètres de la sensibilité des cellules bêta du test de tolérance au glucose si souvent utilisé. Chez les personnes non diabétiques (normoglycémiques), la vildagliptine ne provoque ni stimulation de la sécrétion d'insuline, ni abaissement de la glycémie.

Avec l'augmentation des taux de GLP-1 endogène la vildagliptine renforce la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui améliore l'adaptation de la libération du glucagon aux glycémies.

L'augmentation accrue du rapport insuline/glucagon dans l'hyperglycémie due à l'augmentation des taux d'hormones incrétines entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et postprandial, donc un abaissement de la glycémie.

L'effet connu d'un ralentissement de la vidange gastrique en cas de taux augmentés de GLP-1 ne s'observe pas sous vildagliptine.

Efficacité clinique

Monothérapie

Deux études contrôlées par placebo en double aveugle sur 24 semaines ont été réalisées chez des patients diabétiques de type 2 encore jamais traités. Ces études ont révélé avec une prise journalière unique de 50 mg de vildagliptine des modifications moyennes statistiquement significatives de l'HbA_{1c} par rapport à la valeur initiale et au placebo (-0.8% et -0.5% resp.).

La monothérapie de vildagliptine a d'autre part été comparée dans plusieurs essais à la metformine, à la rosiglitazone ou à la pioglitazone chez des patients non encore traités. Les patients souffraient d'un diabète depuis deux ans en moyenne. La vildagliptine a entraîné dans ces deux études une réduction cliniquement significative de l'HbA_{1c} versus la valeur initiale. La non-infériorité a été prouvée versus rosiglitazone, mais pas versus metformine et pioglitazone.

La vildagliptine 50 mg 2x/j a été comparée au gliclazide jusqu'à 320 mg /j dans le cadre d'un essai au long cours sur deux ans. Au terme de cette période, l'HbA_{1c} a diminué en moyenne de 0.5% sous vildagliptine et de 0.6% sous gliclazide. La prise de poids était moins forte (0.75 kg) et moins d'épisodes d'hypoglycémie (0.7%) se sont manifestés sous vildagliptine que sous gliclazide (1.6 kg et 1.7%, respectivement).

Traitement combiné

Le traitement combiné a été testé dans différents essais chez des patients qui étaient déjà été traités auparavant par des antidiabétiques oraux: avec la metformine (deux études n=416 et n=106), avec des sulfonylurées (n=408) et avec des glitazones (n=398). La durée moyenne du diabète était de 7-8 ans dans ces études.

Dans l'étude comparative avec la metformine, seuls les patients sous dose journalière initiale de 2000 mg ou plus ont été inclus. L'association vildagliptine 50 mg 1x/j ou 50 mg 2x/j plus metformine 2000 mg était plus efficace que la metformine seule, la différence des traitements combinés étant significative avec -0.73% et -1.1% respectivement. Dans la plus petite étude 2204 de phase II, l'association vildagliptine 50 mg 1x/j plus metformine 1000 mg était significativement supérieure à la metformine seule avec -0.65%.

Dans l'essai comparatif avec le glimépiride, ce sont des patients chez lesquels un contrôle satisfaisant de la glycémie n'a pas été obtenu avec une sulfonylurée qui ont été inclus. Il a été documenté qu'ils avaient reçu au minimum les doses normales respectives (beaucoup d'entre eux étaient traités auparavant par glimépiride 4 mg). L'association de vildagliptine 50 mg 1x/j plus glimépiride 4 mg était significativement supérieure au glimépiride 4 mg seul avec une différence de -0.64% des taux d'HbA_{1c}.

Dans l'étude de combinaison conduite avec des patients prétraités par des glitazones, l'association vildagliptine 50 mg 1x/j ou 50 mg 2x/j plus pioglitazone 45 mg s'est révélée significativement supérieure à la pioglitazone 45 mg seule. La différence était de -0.46 et -0.67 pour les taux d'HbA_{1c}. Dans une étude sur 24 semaines, des patients dont la glycémie n'était pas contrôlée de manière satisfaisante sous metformine ont reçu soit 50 mg de vildagliptine 2x/j, soit 30 mg de pioglitazone 1x/j. Par rapport au taux initial de 8.4% sous metformine, l'abaissement supplémentaire moyen de l'HbA_{1c} a atteint 0.9% en association avec la vildagliptine et 1.0% en

association avec la pioglitazone. Pour une HbA_{1c} initiale >9.0%, cette diminution était plus prononcée dans les deux groupes de traitement, en l'occurrence 1.5%. Chez les patients qui ont reçu la pioglitazone en plus de la metformine, le poids corporel a augmenté de 1.9 kg, et chez ceux qui ont reçu la vildagliptine en plus de la metformine, le poids a augmenté de 0.3 kg.

Dans une étude au long cours sur une période allant jusqu'à deux ans, l'effet de 50 mg de vildagliptine 2x/j a été comparé à l'effet de jusqu'à 6 mg de glimépiride 1x/j chez des patients qui étaient déjà sous metformine. Après 2 ans, les taux d'HbA_{1c} avaient en moyenne baissé de 0.06% sous l'association vildagliptine/metformine et de 0.14% sous l'association glimépiride/metformine. La modification du poids corporel était de -0.2 kg sous vildagliptine et de +1.2 kg sous glimépiride. L'incidence des épisodes d'hypoglycémie était significativement inférieure dans le groupe vildagliptine (2.3%) que dans le groupe glimépiride (18.2%).

Dans une étude, la vildagliptine (50 mg 2x/jour) a été comparée avec le gliclazide (dose quotidienne moyenne: 229.5 mg) pendant 52 semaines chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine (dose de metformine au début du traitement: 1928 mg/jour). Après un an, la réduction moyenne de l'HbA_{1c} a été de -0.81% avec l'association vildagliptine et metformine (taux moyen d'HbA_{1c} de 8.4% au début du traitement) et de -0.85% avec l'association gliclazide et metformine (taux moyen d'HbA_{1c} de 8.5% au début du traitement); la non-infériorité statistique a été atteinte (IC à 95% -0.11 -0.20). Les variations du poids corporel ont été de +0.1 kg avec la vildagliptine et de +1.4 kg avec le gliclazide.

Dans une étude de 24 semaines réalisée avec la vildagliptine (50 mg 1x/jour), la réduction moyenne de l'HbA_{1c} a été de -0.74% chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (taux moyen d'HbA_{1c} au début du traitement de 7.9%) et de -0.88% chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (taux moyen d'HbA_{1c} au début du traitement de 7.7%). Le placebo a diminué le taux d'HbA_{1c} d'environ 0.21% chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et d'environ 0.32% chez les présentant une insuffisance rénale sévère (pour des taux moyens respectifs d'HbA_{1c} similaires au début du traitement). La baisse de l'HbA_{1c} a été statistiquement plus élevée sous vildagliptine que sous placebo. 68.6% des patients présentant une insuffisance rénale modérée et 80.5% des patients présentant une insuffisance rénale sévère ont été traités en plus par de l'insuline. Les doses quotidiennes moyennes ont été de 56 unités et de 51.6 unités.

L'efficacité et la sécurité de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec une dose stable d'insuline basale ou d'insuline prémélangée (dose quotidienne moyenne de 41 U) avec ou sans metformine ont été évaluées dans une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, réalisée chez 449 patients. La vildagliptine en association avec l'insuline a significativement diminué le taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo: dans la population totale, la réduction ajustée en fonction du placebo a été de -0.72% pour un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8.8%. Des hypoglycémies sont survenues chez resp. 8.4% et 7.2% des patients traités par la vildagliptine et le placebo. Le poids moyen des patients a présenté globalement peu de modifications (+0.2 kg sous vildagliptine et -0.7 kg sous placebo).

L'efficacité et la sécurité de la vildagliptine (50 mg deux fois par jour) en association avec la metformine (≥ 1500 mg par jour) et le glimépiride (≥ 4 mg par jour) ont été évaluées dans une étude de 24 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, réalisée chez 318 patients. La vildagliptine en association avec la metformine et le glimépiride a significativement diminué le taux d'HbA_{1c} par rapport au placebo: la réduction moyenne ajustée par rapport au placebo a été de -0.76%, pour un taux initial moyen d'HbA_{1c} de 8.8%.

Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, de 52 semaines a été réalisée chez des patients atteints de diabète de type 2 et d'insuffisance cardiaque congestive (classe I-III selon la NYHA) afin de déterminer l'effet de la vildagliptine à la posologie de 50 mg 2 fois par jour (N=128) sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par rapport au placebo (N=126). La vildagliptine n'a pas été associée à une modification de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ni à une aggravation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante. L'incidence des événements cardiovasculaires survenus pendant l'étude a globalement été équilibrée entre le bras vildagliptine et le bras placebo. Dans le sous-groupe en classe III selon la NYHA, l'incidence des effets indésirables cardiovasculaires a été plus élevée sous vildagliptine que sous placebo (31.9% vs 21.3%). Les différences ont surtout été dues au taux plus élevé de FA et de syndrome coronarien aigu. Lors de l'évaluation de ces différences, il faut tenir compte du fait qu'il existait un déséquilibre en termes de facteurs de risque cardiovasculaires en faveur du placebo et que le nombre d'événements cardiovasculaires était faible. Ces données ne permettent donc pas de conclure avec une sécurité suffisante l'existence d'un risque accru chez les patients en classe III selon la NYHA. Il n'y a pas eu de différence quant à l'efficacité.

Risque cardiovasculaire

Une méta-analyse de 37 études cliniques de phase III et IV (durée de traitement de 2 semaines à ≥ 2 ans) n'a montré aucune différence cliniquement significative du risque cardiovasculaire entre la vildagliptine (en monothérapie ou en association; N=9599) et les produits de comparaison (substances actives ou placebo; N=7102): le rapport des risques estimé ponctuellement entre la vildagliptine et les comparateurs pour le critère composite d'évaluation d'événement cardiovasculaire indésirable majeur (MACE: décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) était de 0.82 [intervalle de confiance à 95% 0.61-1.1]). Les résultats du rapport des risques estimé ponctuellement pour les composantes MACE individuelles étaient ainsi concordants.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité

La vildagliptine est rapidement résorbée avec une biodisponibilité orale de 85%.

Absorption

La vildagliptine est rapidement résorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte après environ 1h. L'absorption n'est pas significativement influencée par la prise de nourriture. Cette dernière n'affecte pas l'exposition totale (AUC).

Distribution

La vildagliptine n'est que peu liée aux protéines plasmatiques (9.3%) et se répartit régulièrement entre le plasma et les globules rouges. Le volume de distribution moyen de la vildagliptine à l'état stationnaire est de 71 l après administration intraveineuse (V_{ss}).

Métabolisme

La vildagliptine est largement métabolisée (69% de la dose), en partie par la DPP4. LAY151 (57% de la dose), le principal métabolite formé par hydrolyse, est inactif. De plus, il existe un produit d'hydrolyse amide (4% de la dose). La vildagliptine n'est pas métabolisée par les enzymes du cytochrome P450.

Elimination

85% de la dose sont éliminés par voie urinaire et 15% de la dose se retrouvent dans les fèces. La vildagliptine inchangée représente 23% de la dose. La demi-vie d'élimination est d'environ 3 h.

Cinétique pour certains groupes de patients

On n'a pas observé de différences au niveau de la pharmacocinétique de la vildagliptine entre hommes et femmes.

Patients âgés

Chez les patients de plus de 70 ans, les concentrations plasmatiques sont augmentées. Les changements d'exposition à la vildagliptine sont cependant cliniquement non significatifs.

Insuffisance hépatique

L'exposition à la vildagliptine après une dose unique de 100 mg n'était pas augmentée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée; elle était en revanche augmentée de 22% (limite supérieure de l'IC 68%) en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

Dans une étude pharmacocinétique, l'AUC de la vildagliptine a augmenté en moyenne d'un facteur 1.4, 1.7 et 2 chez des patients présentant respectivement une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine [CrCl] comprise entre 50 et <80 ml/min), modérée (CrCl entre 30 et <50 ml/min) et sévère (CrCl <30 ml/min) par rapport à l'AUC chez les volontaires sains. L'AUC du métabolite LAY151 a augmenté d'un facteur 1.6, 3.2 et 7.3 et celle du métabolite BQS867 a augmenté d'un facteur 1.4, 2.7 et 7.3 chez les patients présentant une insuffisance rénale respectivement légère, modérée et sévère. Des données limitées indiquent que l'exposition à la vildagliptine est aussi élevée chez les patients atteints d'une néphropathie au stade terminal (ESRD) que chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. L'AUC du LAY151 était 6.8 fois plus élevées chez les patients atteints d'une ESRD que chez les patients présentant une fonction rénale normale. Il est nécessaire d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère (cf. «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

La vildagliptine a été éliminée de manière limitée par hémodialyse (3% au cours d'une séance d'hémodialyse de 3 à 4 heures, commencée 4 heures après l'administration).

Enfants

La pharmacocinétique n'a pas été étudiée.

Données précliniques

Dans une étude de distribution chez le rat, des concentrations tissulaires 10-30 fois plus élevées ont été mesurées dans le rein et le foie par rapport au plasma.

Pour des concentrations in vitro et des concentrations plasmatiques in vivo chez le chien, situées nettement au-dessus des valeurs d'exposition à la C_{max} chez l'homme pour 50 mg de vildagliptine (80 – 260 fois dans les mesures in vitro et 43 fois dans les valeurs in vivo), on a observé un effet inhibiteur sur les canaux sodiques cardiaques, une diminution des taux de dépolarisation des fibres de Purkinje, un ralentissement de la conduction dans des cœurs isolés de lapin et un élargissement du QRS à l'ECG chez le chien.

Une étude de carcinogénicité a été effectuée chez le rat avec une dose orale jusqu'à 900 mg/kg (environ 370 fois l'exposition AUC de 50 mg chez l'homme) sur deux ans. On n'a constaté aucune augmentation de l'incidence des tumeurs due à la vildagliptine. Une étude de carcinogénicité avec des doses orales atteignant 1000 mg/kg (près de 420 fois l'exposition AUC observée chez l'homme avec une dose de 50 mg) sur deux ans a été réalisée chez la souris. L'incidence du cancer du sein chez les femelles de souris était augmentée sous une dose environ 260 fois plus élevée que la dose humaine de 50 mg de vildagliptine; les tumeurs mammaires n'étaient pas plus fréquentes avec des doses de l'ordre de 100 fois supérieures à l'exposition humaine. L'incidence des hémangiosarcomes était augmentée chez des rats mâles avec exposition AUC de ≥ 74 fois celle de la dose humaine de 50 mg de vildagliptine et chez des femelles de souris exposées à des doses de l'ordre de 260 fois l'exposition humaine. Aucune augmentation significative de l'incidence des hémangiosarcomes n'a été observée pour des doses de vildagliptine équivalent à environ 27 fois l'exposition humaine chez les mâles et à environ 100 fois chez les femelles.

La vildagliptine n'a pas eu d'effet mutagène dans une série de tests de mutagénicité, tel que le test de rétro-mutation d'Ames et un test d'aberration chromosomique de lymphocytes humains. Un test oral du micronucleus sur moelle osseuse chez le rat et la souris n'a pas révélé de potentiel clastogène ou aneugène avec des doses allant jusqu'à 2'000 mg/kg ou équivalent à environ 2'000

fois la dose humaine. Un Comet Assay sur le foie de souris in vivo avec les mêmes doses a également donné un résultat négatif.

Des études de fertilité ont été effectués chez le rat avec des doses jusqu'à 200 fois supérieures aux doses administrées chez l'homme. Elles n'ont révélé aucune indication d'altération de la fertilité dans les deux sexes ou du développement précoce de l'embryon par vildagliptine. Aucune malformation n'a été induite par la vildagliptine au cours des études sur le développement embryo-fœtal réalisées chez le rat et le lapin. Une influence sur le poids corporel de la mère et, en partie, du fœtus ainsi qu'un retard d'ossification ont été constatés en cas d'administration de doses maternotoxiques.

Dans une étude de toxicité sur 13 semaines chez le singe *Cynomolgus*, on a rapporté des lésions cutanées à des doses de ≥ 5 mg/kg/j. Ces lésions concernaient uniquement les extrémités (mains, pieds, oreilles et queue).

Avec 5 mg/kg/j (une exposition AUC se situant légèrement au-dessus de l'exposition humaine avec la dose de 50 mg), on n'a pu observer que des phlyctènes. Ceux-ci étaient réversibles malgré la poursuite du traitement et n'étaient pas associés à des anomalies histopathologiques.

Des desquamations et des écailllements, ainsi que la formation de croûtes et des lésions de la queue avec des atteintes histopathologiques ont été constatés avec des doses supérieures à 20 mg/kg/j (correspondant à environ 5 fois l'exposition AUC humaine avec la dose de 50 mg).

Des lésions nécrotiques de la queue ont été observées avec ≥ 80 mg/kg/j.

Les lésions cutanées étaient réversibles (jusqu'à 80 mg/kg au moins) lorsque le traitement était interrompu avant l'apparition de nécroses.

Les lésions cutanées n'ont été observées ni chez l'homme, ni chez aucune autre espèce traité par la vildagliptine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carboxyméthylamidon sodique, Cellulose microcristalline, Lactose anhydre et Stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Remarques concernant le stockage

Conserver dans l'emballage original, à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 30°C.

Les médicaments doivent être conservés hors de portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blister en PA/ALU/PVC/ALU

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

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

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Domicile: 6343 Rotkreuz

Contact Tunisie

Novartis Pharma Services AG,
Rue du Lac Turkana
Immeuble Marjane El Bouhaira 1er étage
Les Berges du Lac 1053 – Tunis
Tél: +216 71 961 137 Fax: +216 71 962 031

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

Galvus® 50mg : 10283291

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

Galvus® 50mg AMM N° 10283291 Obtenue le 23/01/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans Objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Sur prescription médicale