

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GALVINE 50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vildagliptine..... 50 mg
Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire :

Lactose

Chaque comprimé contient **100.00 mg de lactose**.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte :

En monothérapie :

- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

En bithérapie orale, en association avec :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication,
- une thiazolidinedione, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant et pour lesquels l'utilisation d'une thiazolidinedione est appropriée.

En trithérapie orale, en association avec :

- un sulfamide hypoglycémiant et la metformine lorsqu'une bithérapie avec ces médicaments et un régime alimentaire et l'exercice physique ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant.

La vildagliptine est également indiquée en association à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec un régime alimentaire et l'exercice physique ne permet pas un contrôle glycémique suffisant.

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 la vildagliptine 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

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 vildagliptine est de 50 mg une fois par jour (voir également rubriques 4.4, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La vildagliptine ne doit pas être utilisée 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

La vildagliptine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine 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.

La vildagliptine peut être administrée 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, la vildagliptine ne remplace pas l'insuline. La vildagliptine ne doit pas être utilisée 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 la vildagliptine doit être utilisée avec prudence chez ces patients (voir également les rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

La vildagliptine ne doit pas être utilisée 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 la vildagliptine afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par la vildagliptine 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 VILDAGLIPTINE KRKA. Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter VILDAGLIPTINE KRKA.

Un traitement par la vildagliptine ne doit pas être réinitié à la suite d'un arrêt de traitement par la vildagliptine 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 hypoglycémiant 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.

Sodium

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

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.

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'angioedème 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, la vildagliptine ne doit pas être utilisée 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. La vildagliptine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Fertilité

Les effets de la vildagliptine 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 3 784 patients traités par la vildagliptine à une dose quotidienne de 50 mg (une fois par jour) ou 100 mg (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) dans des études contrôlées d'une durée d'au moins 12 semaines. Parmi ces patients, 2 264 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1 520 ont reçu la vildagliptine en association avec un autre médicament. 2 682 patients ont reçu 100 mg par jour de vildagliptine (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1 102 patients ont reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour.

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.

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 $\geq 3 \times$ LSN (présentes lors d'au moins deux dosages consécutifs ou lors de la dernière visite sous traitement) a été respectivement de 0,2 %, 0,3 % et 0,2 % pour 50 mg par jour de vildagliptine, 50 mg deux fois par jour de vildagliptine et tous les comparateurs. Ces élévations des transaminases ont été généralement asymptomatiques, non évolutives et n'ont pas été accompagnées de cholestase ou d'ictère.

De rares cas d'angioedèmes ont été rapportés sous vildagliptine à un taux comparable à celui des groupes contrôles. Une proportion plus importante de cas a été observée lorsque la vildagliptine a été administrée en association avec un 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les études en double aveugle chez les patients traités par vildagliptine 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), 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.

Association avec la metformine

Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine dans les études en double aveugle (n=208)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
Affections gastro-intestinales	

Fréquent

Nausées

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été fréquente (1 %) chez les patients recevant 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine et peu fréquente (0,4 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

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

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

Association avec un sulfamide hypoglycémiant

Tableau 2 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant dans les études en double aveugle (n=170)

Infections et infestations	
Très rare	Rhinopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Fréquent	Asthénie
Affections gastro-intestinales	
Peu fréquent	Constipation

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques contrôlés avec 50 mg de vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence globale des sorties d'essai dues à des effets indésirables a été de 0,6 % dans le groupe traité par 50 mg par jour de vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant versus 0 % dans le groupe traité par le placebo en association avec un sulfamide hypoglycémiant.

Dans les essais cliniques, l'incidence des épisodes d'hypoglycémie a été de 1,2 % lorsque 50 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au glimépiride versus 0,6 % pour l'association du placebo avec le glimépiride. Aucun épisode hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine.

Dans les essais cliniques, aucune variation du poids par rapport aux valeurs initiales n'a été observée lorsque 50 mg par jour vildagliptine ont été ajoutés au glimépiride (-0,1 kg et -0,4 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).

Association avec une thiazolidinedione

Tableau 3 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en association avec une thiazolidinedione dans les études en double aveugle (n=158)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Asthénie
Affections vasculaires	
Fréquent	Œdèmes périphériques

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Dans les essais cliniques, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents (0,6 %) chez les patients recevant la vildagliptine en association avec la pioglitazone ; mais ces épisodes ont été fréquents (1,9 %) chez les patients recevant le placebo en association avec la pioglitazone. Aucun événement hypoglycémique sévère n'a été observé dans les groupes recevant de la vildagliptine. Dans l'étude en association avec la pioglitazone, les augmentations de poids par rapport aux valeurs initiales étaient de 1,4 et 2,7 kg avec le placebo et avec 100 mg par jour de vildagliptine respectivement.

Lorsque 100 mg par jour de vildagliptine ont été ajoutés au traitement de fond par la pioglitazone à une dose maximale (45 mg une fois par jour), l'incidence des œdèmes périphériques a été de 7,0 % en comparaison de 2,5 % pour la pioglitazone en monothérapie.

Monothérapie

Tableau 4 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg par jour de vildagliptine en monothérapie dans les études en double aveugle (n=1 855)

Infections et infestations	
Très rare	Infection du tractus respiratoire supérieur
Très rare	Rhinopharyngite
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Céphalées
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Œdèmes périphériques
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Constipation
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés

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

Dans les études comparatives contrôlées en monothérapie, les épisodes d'hypoglycémie ont été peu fréquents, observés chez 0,4 % (7 cas sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 cas sur 1 082) des patients traités par un comparateur actif ou le placebo ; aucun événement grave ou sévère n'a été observé.

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

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

Association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant

Tableau 5 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 50 mg de vildagliptine deux fois par jour en association avec de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant (n=157)

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypoglycémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses, tremblement
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Hyperhydrose

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Asthénie

Description des effets indésirables sélectionnés

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

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

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

Association avec de l'insuline

Tableau 6 Effets indésirables rapportés chez les patients ayant reçu 100 mg de vildagliptine par jour en association avec de l'insuline (avec ou sans metformine) dans des études en double aveugle (n=371)

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent

Diminution de la glycémie

Affections du système nerveux

Fréquent

Maux de tête, frissons

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées, reflux gastro-œsophagien

Peu fréquent

Diarrhées, flatulence

Description des effets indésirables sélectionnés

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

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

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

Données après commercialisation

Tableau 7 Effets indésirables après commercialisation

Affections gastro-intestinales

Indéterminée

Pancréatite

Affections hépatobiliaires

Indéterminée

Hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversible après arrêt du médicament)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Indéterminée

Urticaire, lésions cutanées exfoliatives et bulleuses, y compris pemphigoïde bulleuse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Indéterminée

Myalgie

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 de la vildagliptine 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. PROPRIETES 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 DPP4 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'HbA1c en fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (voir Tableau 8).

Au cours des essais cliniques, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA1c avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA1c plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA1c 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'HbA1c de 8,7 %, les diminutions moyennes ont été de -1,20 % avec la vildagliptine et

RCP GALVINE 50 mg (Vildagliptine) Bte/30 comprimés

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'HbA1c de 8,6 %, les diminutions moyennes d'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c de 7,3 %, les diminutions moyennes d'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c ont été de -0,81 % avec l'association vildagliptine et metformine (taux initial moyen d'HbA1c de 8,4 %) et de -0,85 % avec l'association metformine et gliclazide (taux initial moyen d'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c de 8,6 %. La diminution du taux d'HbA1c chez les patients ayant un taux initial moyen d'HbA1c $\geq 10,0$ % 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'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c comparée au placebo. La réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA1c 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'HbA1c comparée au placebo. Dans la population globale, la réduction moyenne ajustée versus placebo pour un taux initial d'HbA1c 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'HbA1c 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'HbA1c 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 événements cardiovasculaires adjudiqués étaient globalement équilibrés. Il y avait plus d'événements 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'événements observés, font qu'il est impossible de conclure fermement. La vildagliptine a diminué significativement l'HbA1c 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'HbA1c 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.

Risque cardiovasculaire

Une méta-analyse des événements 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 événements 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 8 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	HbA1c moyenne initiale (%)	Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales	Variation de l'HbA1c moyenne (%) à la semaine 24 par rapport au placebo (IC à 95 %)
--	----------------------------	--	---

RCP GALVINE 50 mg (Vildagliptine) Bte/30 comprimés

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 entraîne une diminution de la C_{max} (19 %). Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc être prise 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 [¹⁴C] 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).

RCP GALVINE 50 mg (Vildagliptine) Bte/30 comprimés

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 \geq 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 1 000 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 \geq 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 \geq 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 \geq 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients :

Lactose, cellulose microcristalline silicifiée, Glycolate d'amidon sodique type A, Stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (Alu-Polyamide) -Boîtes de 30 comprimés.

7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

ONYX Industrie Pharmaceutique.

Siège social : Cité La Caroube - Immeuble Belle Vue N°5 - Annaba - Algérie.

Usine : Z.A de Zerizer - El-Tarf - Algérie.

8. NUMERO DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

21/14A345/546

9. DATE DE PREMIERE DECISION D'ENREGISTREMENT /DE RENOUVELLEMENT DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT

07/02/2021-2026.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

02/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ONLYX