

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Galvus 50 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 50 mg de vildagliptine.

Excipients : 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. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

La vildagliptine est indiquée dans le traitement du diabète de type 2 :

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.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Adultes

En association à la metformine ou à une thiazolidinedione, 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.

Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées.

La tolérance et l'efficacité de la vildagliptine en trithérapie orale, en association à la metformine et une thiazolidinedione ou en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant n'ont pas été établies.

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

## Informations supplémentaires dans les populations particulières

### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $\geq 50$  ml/min). L'utilisation de Galvus n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou chez les patients hémodialysés présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) (voir également rubriques 4.4 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).

### *Sujets âgés (65 ans et plus)*

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. L'expérience étant limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'utilisation devra se faire avec prudence dans cette population (voir également rubriques 5.1 et 5.2).

### *Enfants et adolescents (moins de 18 ans)*

Galvus ne doit pas être utilisé chez l'enfant et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité.

## **4.3 Contre-indications**

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

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Générales

Chez les patients insulino-dépendants, 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 présentant une insuffisance rénale modérée à sévère ou chez les patients sous hémodialyse présentant une insuffisance rénale terminale (IRT). L'utilisation de Galvus n'est donc pas recommandée chez ces patients.

### 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.

### 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  $\geq 3$  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

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe I-II selon la classification NYHA (New York Heart Association), l'expérience du traitement par la vildagliptine est limitée. L'utilisation de la vildagliptine devra donc se faire avec prudence chez ces patients. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de la vildagliptine chez des patients présentant une insuffisance cardiaque de classe III ou 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. Une surveillance des lésions cutanées telles que les vésicules et ulcérations est donc recommandée lors des soins habituels chez un patient diabétique.

#### Excipients

Les comprimés contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

### **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.

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 Grossesse et allaitement**

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la vildagliptine chez la femme enceinte. Des 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.

Il n'est pas établi si la vildagliptine est excrétée dans le lait maternel humain. Les études chez l'animal ont montré une excrétion de la vildagliptine dans le lait maternel. Galvus ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

#### **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**

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.

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 ( $\geq 1/10$ ), 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

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 de 1 % chez les patients recevant 100 mg par jour de vildagliptine en association avec la metformine (fréquents) et de 0,4 % chez les patients recevant le placebo en association avec la metformine (peu fréquents). 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).

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

<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Peu fréquent	Fatigue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Nausées

Association avec un sulfamide hypoglycémiant

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 glimepiride (-0,1 kg et -0,4 kg pour la vildagliptine et le placebo respectivement).

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

<b>Infections et infestations</b>	
Très rare	Rhinopharyngite
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	Tremblements
Fréquent	Céphalées
Fréquent	Sensations vertigineuses
Fréquent	Asthénie
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Peu fréquent	Constipation

Association avec une thiazolidinedione

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 chez les patients recevant la vildagliptine en association avec la pioglitazone (0,6 %) ; mais ces épisodes ont été fréquents chez les patients recevant le placebo en association avec la pioglitazone (1,9 %). 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 Galvus 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 à 2,5 % pour la pioglitazone en monothérapie.

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

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

De plus, dans les essais contrôlés en monothérapie réalisés avec 100 mg par jour de vildagliptine les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par vildagliptine par rapport au placebo sont : sensations vertigineuses, céphalées, œdèmes périphériques, constipation, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures et arthralgies. Dans ces essais, 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).

#### **4.9 Surdosage**

Les informations concernant le surdosage par la vildagliptine sont limitées.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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.

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).

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- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ), 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.

Au total, 5 759 patients diabétiques de type 2 ont participé à 13 études cliniques en double aveugle, contrôlées *versus* placebo ou *versus* comparateur actif, avec une durée de traitement d'au moins 12 semaines. Dans ces études, la vildagliptine a été administrée à 3 784 patients à des doses quotidiennes de 50 mg une fois par jour (n=1 102), 50 mg deux fois par jour (n=2 027) ou 100 mg une fois par jour (n=655). Le nombre de patients hommes et femmes ayant reçu 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour était respectivement de 2 069 et 1 715. Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus recevant 50 mg de vildagliptine une fois par jour ou 100 mg par jour était de 664 et de 121 pour les patients âgés de 75 ans et plus. 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<sub>1c</sub> en fin d'étude par rapport aux valeurs initiales (voir Tableau 4).

Au cours des essais cliniques, l'amplitude des diminutions des taux d'HbA<sub>1c</sub> avec la vildagliptine a été supérieure chez les patients présentant un taux initial d'HbA<sub>1c</sub> plus élevé.

Dans une étude contrôlée en double aveugle de 52 semaines, le taux d'HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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).

**Tableau 4 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)**

<b>Etudes en monothérapie contrôlées contre placebo</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> moyenne initiale (%)</b>	<b>Variation de l'HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales</b>	<b>Variation de l'HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) à la semaine 24 par rapport au placebo (IC à 95 %)</b>
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 <i>versus</i> placebo			
<b>Etudes en association</b>			
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)
* p < 0,05 en comparaison <i>versus</i> placebo + comparateur			

## 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<sub>max</sub> (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<sub>ss</sub>) 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 le produit d'hydrolyse de la fraction 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 [<sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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 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.

#### *Age*

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*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée (C<sub>max</sub> 8-66 % ; ASC 32-134 %) et la clairance corporelle totale a été diminuée comparativement à des sujets ayant une fonction rénale normale.

### *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 foetal 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 anhydre  
Cellulose microcristalline  
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 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 (3x112) comprimés.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Royaume-Uni

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

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

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

26.09.2007

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

20.02.08