



Résumé des caractéristiques du produit

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)

Laboratoire titulaire d'AMM et fabricant :

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,

Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,

Gujarat, India

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



1. Dénomination de la spécialité pharmaceutique

VILASON-50

2. Dénomination commune internationale du principe actif

Vildagliptine.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé non pelliculé.

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, à face plate, bord biseauté, non enrobés, lisses des deux côtés.

4. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé non pelliculé contient :

Vildagliptine 50 mg

Excipients q.s.

(Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 7.1)

5. DONNEES CLINIQUES

5.1 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.

5.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adult :

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 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

Populations particulières

Sujets âgés (65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

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.

Insuffisance hépatique

Vildagliptine 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).

Population pédiatrique

Vildagliptine ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de vildagliptine chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible .

5.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 7.1

5.4 Mise en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Vildagliptine ne remplace pas l'insuline chez les patients insulinodépendants et ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1.

Insuffisance rénale

L'expérience est limitée chez les patients sous hémodialyse présentant une IRT. Par conséquent Vildagliptine doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Vildagliptine 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 Vildagliptine afin de connaître les valeurs initiales du patient. La fonction hépatique doit être surveillée lors du traitement par 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.

Les patients développant un ictère ou d'autres signes suggérant un dysfonctionnement hépatique doivent arrêter Vildagliptine.

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



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

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. 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 hypoglycémisants 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.

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

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



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 P - gp), 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.

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.

5.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant 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. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. En raison d'un manque de données chez l'Homme, vildagliptine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Fertilité

Les effets de vildagliptine sur la fécondité humaine n'ont pas été étudiés.

5.7 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.

5.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

La majorité des effets indésirables observés dans ces études étaient modérés et transitoires et n'ont pas nécessité d'arrêt de traitement. Aucune relation n'a été constatée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée de l'exposition ou la dose quotidienne. Une hypoglycémie a été observée chez les patients recevant la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant et de l'insuline. Le risque de pancréatite aiguë a été observé après l'utilisation de la vildagliptine.

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 des voies respiratoires supérieures

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 gastro-intestinales

Peu fréquent : Constipation

Affections musculosquelettiques et systémiques

Peu fréquent : Arthralgie

Description des effets indésirables sélectionnés

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



Dans les essais contrôlés en monothérapie, 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 sur 1 855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 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.

5.9 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 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.

6. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

6.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



Vildagliptine - Antidiabétiques excluant les insulines : inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4),

Mécanisme d'action

L'administration de la vildagliptine entraîne une inhibition rapide et complète de l'activité de la DPP-4 entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et post-prandiaux des hormones incrétines GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

Effets pharmacodynamiques

Vildagliptine

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..

6.2 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 Cmax (19 %) par rapport à l'administration à jeun. Cependant cette amplitude de modification n'est pas cliniquement significative et la vildagliptine peut donc

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



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 (Vss) 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). 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 Cmax 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

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



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 : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (scores Child-Pugh A-C) aucune modification cliniquement significative de l'exposition à la vildagliptine (environ 30 % maximum) n'a été observée.

Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, l'exposition systémique à la vildagliptine a été augmentée (C_{max} 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.

6.3 Données de sécurité préclinique

Non applicable

7. DONNEES PHARMACEUTIQUES

7.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Lactose anhydre, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium.

7.2 Incompatibilités

Sans objet.

7.3 Durée de conservation

24 mois.

7.4 Précautions particulières de conservation

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

7.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 plaquettes thermoformées en Aluminium/Aluminium. Chaque plaquette contient 10 comprimés pour faire une boîte de 30 comprimés.

VILASON-50

(Comprimé non pelliculé de vildagliptine 50 mg)



7.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

9. NOM DU FABRICANT

Unison Pharmaceuticals Pvt. Ltd.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro,
Moraiya, Ta. -Sanand, Dist.: Ahmedabad- 382213,
Gujarat, India.

10. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE.

A compléter ultérieurement par le titulaire.

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

A compléter ultérieurement par le titulaire.

12. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Juin-2023.

13. DOSIMETRIE

Sans objet.

14. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUE

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste-I Uniquement sur ordonnance.