|  |  |
| --- | --- |
| vildagliptine  | **EFFETS INDÉSIRABLES** [(début page)](#pub)  |

***Résumé du profil de sécurité :***

Les données de tolérance proviennent d'un total de 3784 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, 2264 ont reçu la vildagliptine en monothérapie et 1520 ont reçu la vildagliptine en association avec un autre médicament. 2682 patients ont reçu 100 mg par jour de vildagliptine (50 mg deux fois par jour ou 100 mg une fois par jour) et 1102 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 >= 3 × 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 (>= 1/10), fréquent (>= 1/100, < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000, < 1/100), rare (>= 1/10 000, < 1/1000), 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, céphalées, 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, céphalées, sensations vertigineuses, 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 de 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, asthénie  |
| *Affections vasculaires*  |
| Fréquent  | OEdèmes 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 oedèmes 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 = 1855)  |
| *Infections et infestations*  |
| Très rare  | Infection du tractus respiratoire supérieur, nasopharyngite  |
| *Troubles du métabolisme et de la nutrition*  |
| Peu fréquent  | Hypoglycémie  |
| *Affections du système nerveux*  |
| Fréquent  | Sensations vertigineuses  |
| Peu fréquent  | Céphalées  |
| *Affections vasculaires*  |
| Peu fréquent  | OEdèmes périphériques  |
| *Affections gastro-intestinales*  |
| Peu fréquent  | Constipation  |
| *Affections musculosquelettiques et systémiques*  |
| 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 1855) des patients traités par 100 mg par jour de vildagliptine en comparaison à 0,2 % (2 cas sur 1082) 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 Vildagliptine 50 mg 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, tremblements  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Fréquent  | Hyperhidrose  |
| *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 Vildagliptine 100 mg 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-oesophagien  |
| Peu fréquent  | Diarrhées, flatulences  |

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 rapporté 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*  |
| Indéterminé  | Pancréatite  |
| *Affections hépatobiliaires*  |
| Indéterminé  | Hépatite (réversible après arrêt du médicament), anomalies des tests de la fonction hépatique (réversibles après arrêt du médicament)  |
| *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*  |
| Indéterminé  | Urticaire, lésions cutanées bulleuses ou desquamantes  |