

Vigliptin

(Vildagliptin tablet)

Vigliptin 50mg

Quantitative composition.

Vigliptin: Each tablet contains: Vildagliptin 50.0mg

Pharmaceutical form: Tablet.

Pharmacology: Vildagliptin, a member of the islet enhancer class, is a potent and selective DPP-4 inhibitor, resulting in increased fasting and postprandial endogenous levels of the incretin hormones GLP-1 (glucagon-like peptide 1) and GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide).

By increasing the endogenous levels of these incretin hormones, vildagliptin enhances the sensitivity of beta cells to glucose, resulting in improved glucose-dependent insulin secretion. By increasing endogenous GLP-1 levels, vildagliptin also enhances the sensitivity of alpha cells to glucose, resulting in more glucose-appropriate glucagon secretion. The enhanced increase in the insulin/glucagon ratio during hyperglycaemia due to increased incretin hormone levels results in a decrease in fasting and postprandial hepatic glucose production, leading to reduced glycaemia.

Pharmacokinetics: Following oral administration in the fasting state, vildagliptin is rapidly absorbed, with peak plasma concentrations observed at 1.7 hours. Food slightly delays the time to peak plasma concentration to 2.5 hours, but does not alter the overall exposure (AUC). Administration of vildagliptin with food resulted in a decreased C_{max} (19%). However, the magnitude of change is not clinically significant, so that vildagliptin can be given with or without food. The absolute bioavailability is 85%. The plasma protein binding of vildagliptin is low (9.3%) and vildagliptin distributes equally between plasma and red blood cells. The mean volume of distribution of vildagliptin at steady-state after intravenous administration (V_{ss}) is 71 litres, suggesting extravascular distribution. Metabolism is the major elimination pathway for vildagliptin in humans, accounting for 69% of the dose. The major metabolite (LAY 151) is pharmacologically inactive and is the hydrolysis product of the cyano moiety, accounting for 57% of the dose, followed by the glucuronide (BQS867) and the amide hydrolysis products (4% of dose). In vitro data in human kidney microsomes suggest that the kidney may be one of the major organs contributing to the hydrolysis of vildagliptin to its major inactive metabolite, LAY151. DPP-4 contributes partially to the hydrolysis of vildagliptin based on an in vivo study using DPP-4 deficient rats. Vildagliptin is not metabolised by CYP 450 enzymes to any quantifiable extent. Accordingly, the metabolic clearance of vildagliptin is not anticipated to be affected by co-medications that are CYP 450 inhibitors and/or inducers. In vitro studies demonstrated that vildagliptin does not inhibit/induce CYP 450 enzymes. Following oral administration of [^{14}C] vildagliptin, approximately 85% of the dose was excreted into the urine and 15% of the dose is recovered in the faeces. Renal excretion of the unchanged vildagliptin accounted for 23% of the dose after oral administration. After intravenous administration to healthy subjects, the total plasma and renal clearances of vildagliptin are 41 and 13 l/h, respectively. The mean elimination half-life after intravenous administration is approximately 2 hours. The elimination half-life after oral administration is approximately 3 hours.

Indications: Vildagliptin is indicated in the treatment of type 2 diabetes mellitus in adults:

As monotherapy: - In patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.

As dual oral therapy in combination with: - Metformin, in patients with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of monotherapy with metformin,

- A sulphonylurea, in patients with insufficient glycaemic control despite maximal tolerated dose of a sulphonylurea and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance, - A thiazolidinedione, in patients with insufficient glycaemic control and for whom the use of a thiazolidinedione is appropriate.

As triple oral therapy in combination with: - A sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these medicinal products do not provide adequate glycaemic control.

Vildagliptin is also indicated for use in combination with insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus a stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.

Administration and Dosage:

Adults: When used as monotherapy, in combination with metformin, in combination with thiazolidinedione, in combination with metformin and a sulphonylurea, or in combination with insulin (with or without metformin), the recommended daily dose of vildagliptin is 100 mg, administered as one dose of 50 mg in the morning and one dose of 50 mg in the evening. When used in dual combination with a sulphonylurea, the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily administered in the morning. In this patient population, vildagliptin 100 mg daily was no more effective than vildagliptin 50 mg once daily. When used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia. Doses higher than 100 mg are not recommended. If a dose of vildagliptin tablet is missed, it should be taken as soon as the patient remembers. A double dose should not be taken on the same day. The safety and efficacy of vildagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a thiazolidinedione have not been established. Elderly (≥ 65 years): No dose adjustments are necessary in elderly patients.

Renal impairment: No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment (creatinine clearance ≥ 50 ml/min). In patients with moderate or severe renal impairment or with end-stage renal disease (ESRD), the recommended dose of vildagliptin is 50 mg once daily. In hepatic impairment, vildagliptin tablet should not be used in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) $> 3x$ the upper limit of normal (ULN). In Paediatric population, Vildagliptin is not recommended for use in children and adolescents.

Method of administration: Vigliptin tablets are for oral use and can be administered with or without a meal.

Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Warning and Precautions: Vildagliptin is not a substitute for insulin in insulin-requiring patients. It should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis. There is limited experience in patients with ESRD on haemodialysis, therefore it should be used with caution in these patients renal impairment.

Hepatic impairment should not be used in patients with hepatic impairment, including patients with pre-treatment ALT or AST $> 3x$ ULN

Liver enzyme monitoring: Rare cases of hepatic dysfunction (including hepatitis) have been reported. In these cases, the patients were generally asymptomatic without clinical sequelae and liver function test results returned to normal after discontinuation of treatment. Liver function tests should be performed prior to the initiation of treatment. Skin lesions, including blistering and ulceration have been reported in extremities of monkeys in non-clinical toxicology studies. Use of vildagliptin has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. Patients should be informed of the characteristic symptom of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, vildagliptin should be discontinued; if acute pancreatitis is confirmed, vildagliptin should not be restarted. Caution should be exercised in patients with a history of acute pancreatitis.

Hypoglycaemia: Sulphonylureas are known to cause hypoglycaemia. Patients receiving vildagliptin in combination with a sulphonylurea may be at risk for hypoglycaemia. Thus a lower dose of sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Drug interaction: Vildagliptin has a low potential for interactions with co-administered medicinal

products. Since vildagliptin is not a cytochrome P (CYP) 450 enzyme substrate and does not inhibit or induce CYP 450 enzymes, it is not likely to interact with active substances that are substrates, inhibitors or inducers of these enzymes.

Combination with pioglitazone, metformin and glyburide: Results from studies conducted with these oral antidiabetics have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions.

Digoxin, warfarin (CYP2C9 substrate): Clinical studies performed with healthy subjects have shown no clinically relevant pharmacokinetic interactions. Combination with Amlodipine, Ramipril, Valsartan or Simvastatin Drug-drug interaction studies in healthy subjects were conducted with amlodipine, Ramipril, Valsartan and simvastatin. In these studies, no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed after co-administration with vildagliptin.

Combination with ACE-inhibitors: There may be an increased risk of angioedema in patients concomitantly taking ACE-inhibitors. As with other oral antidiabetic medicinal products the hypoglycaemic effect of vildagliptin may be reduced by certain active substances, including thiazides, corticosteroids, thyroid products and sympathomimetics.

Pregnancy and Lactation: Studies in animals have shown reproductive toxicity at high doses. The potential risk for humans is unknown. Due to lack of human data, Vildagliptin should not be used during pregnancy. Animal studies have shown excretion of vildagliptin in milk thus should not be used during breast-feeding. No studies on the effect on human fertility have been conducted.

Effects on ability to drive and use machines: No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients who experience dizziness as an adverse reaction should avoid driving vehicles or using machines.

Adverse reactions: The majority of adverse reactions in these trials were mild and transient, not requiring treatment discontinuations. No association was found between adverse reactions and age, ethnicity, duration of exposure or daily dose. Common adverse effects includes; Hypoglycaemia, Tremor, Headache, Dizziness, asthenia, weight increase, Nausea and oedema peripheral. Other uncommon side effects are fatigue, constipation and arthralgia.

Overdosage and treatment: Information on the likely symptoms of overdose was taken from a rising dose tolerability study in healthy subjects given vildagliptin for 10 days. At 400 mg, there were three cases of muscle pain, and individual cases of mild and transient paraesthesia, fever, oedema and a transient increase in lipase levels. At 600 mg, one subject experienced oedema of the feet and hands, and increases in creatine phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), C-reactive protein (CRP) and myoglobin levels. Three other subjects experienced oedema of the feet, with paraesthesia in two cases. All symptoms and laboratory abnormalities resolved without treatment after discontinuation of the study medicinal product. In the event of an overdose, supportive management is recommended. Vildagliptin cannot be removed by haemodialysis. However, the major hydrolysis metabolite (LAY 151) can be removed by haemodialysis.

Presentation: Blister packs of 3 x 10's in a unit box.

Shelf life: 3 years from the date of manufacture.

Storage: Do not store above 30°C, Protect from direct sunlight. Keep all medicines out of reach of children.

Distribution category: Prescription only medicine (POM).

Manufactured by: **Dawa Limited**
Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka,
P. O. BOX 16633 - 00620, Nairobi, Kenya.



Vigliptin

(Comprimé de vildagliptine)

Vigliptin 50mg

Composition quantitative.

Vigliptin: Chaque comprimé contient: Vildagliptine 50.0 mg

Forme pharmaceutique: Comprimé.

Pharmacologie: La vildagliptine, un membre de la classe des activateurs d'ilots de Langerhans, est un inhibiteur puissant et sélectif de la DPP-4, entraînant une augmentation des taux endogènes à jeun et postprandiaux des hormones incrélines GLP-1 (glucagon-like peptide 1) et GIP (polypeptide insulino-trope glucose-dépendant). En augmentant les niveaux endogènes de ces hormones incrélines, la vildagliptine augmente la sensibilité de la cellule bêta au glucose, ce qui entraîne une amélioration de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose. En augmentant les niveaux de GLP-1 endogène, la vildagliptine améliore également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui entraîne une sécrétion de glucagon plus appropriée au glucose. L'augmentation accrue du rapport insuline/glucagon au cours de l'hyperglycémie en raison de l'augmentation des taux d'hormone incréline entraîne une diminution de la production hépatique de glucose à jeun et postprandiale, entraînant une diminution de la glycémie.

Pharmacocinétique:

Après administration orale à jeun, la vildagliptine est rapidement absorbée, avec des pics de concentration plasmatique observés à 1,7 heure. La nourriture retarde légèrement le temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale à 2,5 heures, mais ne modifie pas l'exposition globale (AUC). L'administration de vildagliptine avec de la nourriture a entraîné une diminution de la C_{max} (19 %). Cependant, l'ampleur du changement n'est pas cliniquement significative, de sorte que vildagliptine peut être administré avec ou sans nourriture. La biodisponibilité absolue est de 85 %. La liaison aux protéines plasmatiques de la vildagliptine est faible (9,3 %) et la vildagliptine se répartit également entre le plasma et les globules rouges. Le volume moyen de distribution de la vildagliptine à l'état d'équilibre après administration intraveineuse (V_{ss}) est de 71 litres, suggérant une distribution extravasculaire. Le métabolisme est la principale voie d'élimination de la vildagliptine chez l'homme, représentant 69 % de la dose. Le principal métabolite (LAY 151) est pharmacologiquement inactif et est le produit d'hydrolyse de la fraction cyano, représentant 57 % de la dose, suivi du glucuronide (BQS867) et des produits d'hydrolyse des amides (4 % de la dose). Des données in vitro sur des microsomes rénaux humains suggèrent que le rein pourrait être l'un des principaux organes contribuant à l'hydrolyse de la vildagliptine en son principal métabolite inactif, le LAY151. DPP-4 contribue partiellement à l'hydrolyse de la vildagliptine sur la base d'une étude in vivo utilisant des rats déficients en DPP-4. La vildagliptine n'est pas métabolisée par les enzymes du CYP 450 dans une mesure quantifiable. Par conséquent, la clairance métabolique de la vildagliptine ne devrait pas être affectée par des co-médicaments qui sont des inhibiteurs et/ou des inducteurs du CYP 450. Des études in vitro ont démontré que la vildagliptine n'inhibe/n'induit pas les enzymes du CYP 450. Après administration orale de [^{14}C] vildagliptine, environ 85 % de la dose ont été excrétés dans les urines et 15 % de la dose sont récupérés dans les selles. L'excrétion rénale de la vildagliptine inchangée représentait 23 % de la dose après administration orale. Après administration intraveineuse à des sujets sains, les clairances plasmatique et rénale totales de la vildagliptine sont respectivement de 41 et 13 l/h. La demi-vie d'élimination moyenne après administration intraveineuse est d'environ 2 heures. La demi-vie d'élimination après administration orale est d'environ 3 heures.

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

En monothérapie: - Chez les patients insuffisamment contrôlés par l'alimentation et l'exercice seuls et pour lesquels la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérances.

En bithérapie orale en association avec: - la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré la dose maximale tolérée de monothérapie par la metformine, - Un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré la dose maximale tolérée d'un sulfamide hypoglycémiant et pour qui la metformine est inappropriée en raison de contre-indications ou d'intolérance, - 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 de la metformine lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique plus une bithérapie avec ces médicaments n'assurent pas un contrôle glycémique adéquat. La vildagliptine est également indiquée pour une utilisation en association avec l'insuline (avec ou sans metformine) lorsque le régime alimentaire et l'exercice ainsi qu'une dose stable d'insuline ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat.

Administration et posologie:

Adultes: Lorsqu'elle est utilisée en monothérapie, en association à la metformine, en association à la thiazolidinedione, en association à la metformine et à 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 seule fois, dose de 50 mg le matin et une dose de 50 mg le soir. En cas d'utilisation en double association avec un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg une fois par jour administrée le matin. Dans cette population de patients, la vildagliptine 100 mg par jour n'était pas plus efficace que la vildagliptine 50 mg une fois par jour. Lorsqu'il est utilisé en association avec un sulfamide hypoglycémiant, une dose plus faible du sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hyperglycémie. Les doses supérieures à 100 mg ne sont pas recommandées. Si une dose de comprimé de vildagliptine est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient. Une double dose ne doit pas être prise le même jour. La sécurité et l'efficacité de la vildagliptine en trithérapie orale en association avec la metformine et une thiazolidinedione n'ont pas été établies. Sujets âgés (≥ 65 ans) : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou d'insuffisance rénale terminale (IRT), la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg une fois par jour. En cas d'insuffisance hépatique, Vildagliptin comprimé ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique, y compris les patients présentant avant le traitement une alanine aminotransférase (ALAT) ou une aspartate aminotransférase (ASAT) > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Dans la population pédiatrique, Vildagliptine n'est pas recommandé pour une utilisation chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration: Les comprimés de Vigliptin sont à usage oral et peuvent être administrés avec ou sans repas.

Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Avertissements et précautions: La vildagliptine ne remplace pas l'insuline chez les patients nécessitant de l'insuline. Il ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1 ou pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'expérience chez les patients atteints d'IRT sous hémodialyse est limitée, par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez ces patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique ne doit pas être utilisée chez les patients insuffisants hépatiques, y compris les patients avec un taux d'ALAT ou d'ASAT avant le traitement $> 3x$ LSN

Surveillance des enzymes hépatiques: De rares cas de dysfonctionnement hépatique (y compris l'hépatite) ont été rapportés. Dans ces cas, les patients étaient généralement asymptomatiques sans séquences cliniques et les résultats des tests de la fonction hépatique sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement. Des tests de la fonction hépatique doivent être effectués avant le début du traitement. Des lésions cutanées, y compris des cloques et des ulcérations, ont été signalées aux extrémités des singes dans des études de toxicologie non cliniques. L'utilisation de la vildagliptine a été associée à un risque de développer une pancréatite aiguë. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique de la pancréatite aiguë. Si une pancréatite est suspectée, la vildagliptine doit être arrêtée ; si une pancréatite aiguë est confirmée, la vildagliptine ne doit pas être réintroduite. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë.

Hypoglycémie: les sulfamides hypoglycémiantes sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients recevant de la vildagliptine en association avec un sulfamide hypoglycémiant peuvent présenter un risque d'hypoglycémie. Ainsi, une dose plus faible de sulfamide hypoglycémiant peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie.

Interactions médicamenteuses: la vildagliptine présente un faible potentiel d'interactions avec des médicaments co-administrés. La vildagliptine n'étant pas un substrat de l'enzyme du cytochrome P (CYP) 450 et n'inhibant ni n'induisant les enzymes du CYP 450, elle n'est pas susceptible d'interagir avec les substances actives qui sont des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes.

Association avec la pioglitazone, la metformine et le glyburide: Les résultats des études menées avec ces antidiabétiques oraux n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente.

Digoxine, warfarine (substrat du CYP2C9) : Les études cliniques réalisées chez des sujets sains n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente. Association avec l'amlopiline, le ramipril, le valsartan ou la simvastatine Des études d'interaction médicamenteuse chez des sujets sains ont été menées avec l'amlopiline, le ramipril, le valsartan et la simvastatine. Dans ces études, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée après co-administration avec la vildagliptine.

Association avec des IEC: Il peut exister un risque accru d'angio-œdème chez les patients prenant simultanément des IEC. Comme avec d'autres médicaments antidiabétiques oraux, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine peut être réduit par certaines substances actives, notamment sympathomimétiques.

Grossesse et allaitement: Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction à des doses élevées. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. En raison du manque de données humaines, Vildagliptin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Des études chez l'animal ont montré une excrétion de la vildagliptine dans le lait et ne doit donc pas être utilisée pendant l'allaitement. Aucune étude sur l'effet sur la fertilité humaine n'a été menée.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Les patients qui présentent des étourdissements comme effet indésirable doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

Effets indésirables: La majorité des effets indésirables dans ces essais étaient légers et transitoires, ne nécessitant pas d'arrêt du traitement. Aucune association n'a été trouvée entre les effets indésirables et l'âge, l'origine ethnique, la durée d'exposition ou la dose quotidienne. Les effets indésirables courants comprennent ; Hypoglycémie, Tremblements, Maux de tête, Vertiges, asthénie, prise de poids, Nausées et œdème périphérique. Les autres effets indésirables peu fréquents sont la fatigue, la constipation et l'arthralgie.

Surdosage et traitement: Les informations sur les symptômes probables de surdosage ont été tirées d'une étude de tolérance à la dose croissante menée chez des sujets sains ayant reçu vildagliptine pendant 10 jours. À 400 mg, il y a eu trois cas de douleurs musculaires et des cas individuels de paresthésie légère et transitoire, de fièvre, d'œdème et une augmentation transitoire des taux de lipase. À 600 mg, un sujet a présenté un œdème des pieds et des mains et une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), d'aspartate aminotransférase (AST), 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 ont disparu sans traitement après l'arrêt du médicament à l'étude. En cas de surdosage, une prise en charge symptomatique est recommandée. La vildagliptine ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Cependant, le principal métabolite de l'hydrolyse (LAY 151) peut être éliminé par hémodialyse.

Présentation: Blisters de 3 x 10⁻¹ s dans une boîte unitaire.

Durée de conservation: 3 ans à compter de la date de fabrication.

Stockage: Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Protéger des rayons directs du soleil.

Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.

Catégorie de distribution: Médicament sur ordonnance uniquement (POM).

Fabrique par: **Dawa Limited**
Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka,
P. O. BOX 16633 - 00620, Nairobi, Kenya.



Ref: VGT50/LL/09/21
Date de publication: Septembre 2021