

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 47,82 mg laktose (vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvit til lysegul, rund (diameter 8 mm), flat tablett med skåret kant. Én side er merket med "NVR" og den andre siden med "FB".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Vildagliptin er indisert som et tillegg til diett og trening for å bedre glykemisk kontroll hos voksne med diabetes mellitus type 2:

- som monoterapi hos pasienter der metformin er upassende på grunn av kontraindikasjoner eller intoleranse.
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, når disse ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Ved monoterapi, i kombinasjon med metformin, i kombinasjon med tiazolidindion, i kombinasjon med metformin og sulfonylurea, eller i kombinasjon med insulin (med eller uten metformin), er anbefalt daglig dose vildagliptin 100 mg gitt som én dose på 50 mg om morgenen og én dose på 50 mg om kvelden.

Når det gis i kombinasjon med sulfonylurea er anbefalt dose vildagliptin 50 mg én gang daglig gitt om morgenen. Hos denne pasientpopulasjonen hadde vildagliptin 100 mg daglig ikke bedre effekt enn vildagliptin 50 mg én gang daglig.

Ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea kan en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Doser over 100 mg anbefales ikke.

Dersom en dose av Galvus glemmes, bør dosen tas så snart pasienter husker det. Det bør ikke tas en dobbel dose på samme dag.

Sikkerhet og effekt av vildagliptin som peroral trippelbehandling sammen med metformin og et tiazolidindion har ikke blitt fastslått.

Tilleggsinformasjon hos spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se også pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance ≥ 50 ml/min). Hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller med terminal nyresykdom ("end-stage renal disease", ESRD) er anbefalt dose Galvus 50 mg én gang daglig (se også pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Galvus bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT) $> 3x$ øvre normalgrense ved behandlingsstart (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Galvus er ikke anbefalt til barn og ungdom (< 18 år). Sikkerhet og effekt av Galvus hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se også pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Galvus kan tas med eller utenom et måltid (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Galvus er ikke en erstatning for insulin hos insulinavhengige pasienter. Galvus bør ikke brukes hos pasienter med type 1-diabetes eller ved behandling av diabetisk ketoacidose.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er begrenset erfaring hos pasienter med ESRD i hemodialyse. Galvus bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Galvus bør ikke brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, inkludert pasienter med ALAT eller ASAT $> 3x$ øvre normalgrense før behandlingsstart (se også pkt. 4.2 og 5.2).

Kontroll av leverenzymmer

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten klinisk sekvele, og leverfunksjonsverdiene gikk tilbake til normalt nivå etter seponering av behandlingen. Det bør utføres leverfunksjonstester før behandlingen med Galvus igangsettes slik at pasientens utgangsnivå er kjent. Leverfunksjonstester bør gjennomføres hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret med Galvus, og deretter periodisk. Pasienter som utvikler forhøyet transaminasenivå bør kontrolleres med en ny undersøkelse av leverfunksjonen for å bekrefte funnene, og deretter følges opp med hyppige leverfunksjonstester til verdiene er normale igjen. Dersom det observeres en vedvarende økning i ASAT eller ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense, anbefales det at Galvus seponeres.

Pasienter som får gulsott eller andre tegn på leverskade bør avbryte behandlingen med Galvus.

Behandlingen med Galvus bør ikke gjenopptas etter at behandlingen er avbrutt og leverfunksjonstestene er normale.

Hjertesvikt

En klinisk studie på vildagliptin hos pasienter med New York Heart Association (NYHA) funksjonsklasse I-III viste at behandling med vildagliptin ikke var forbundet med endring i venstre ventrikkelfunksjon eller forverring av preeksisterende kongestiv hjertesvikt (CHF) sammenlignet med placebo. Klinisk erfaring hos pasienter med NYHA funksjonsklasse III behandlet med vildagliptin er fremdeles begrenset og man kan ikke trekke noen konklusjon fra resultatene (se pkt. 5.1).

Det er ingen erfaring med bruk av vildagliptin hos pasienter med NYHA-klasse IV i kliniske studier. Bruk hos disse pasientene anbefales derfor ikke.

Hudsykdommer

Hudlesjoner, inkl. blemmer og sår, har vært rapportert på ekstremitetene hos aper i prekliniske toksikologistudier (se pkt. 5.3). Selv om det ikke ble observert økt forekomst av hudlesjoner i kliniske studier, var det begrenset erfaring hos pasienter med diabetiske hudkomplikasjoner. Videre har bulløse og eksfoliative hudlesjoner vært rapportert etter markedsføring. Ved rutinemessig oppfølging av diabetespasienter anbefales derfor kontroll med tanke på hudlesjoner som blemmer eller sår.

Akutt pankreatitt

Bruk av vildagliptin har vært forbundet med en risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt.

Ved mistanke om pankreatitt bør vildagliptin seponeres; hvis akutt pankreatitt bekreftes skal ikke behandling med vildagliptin startes opp igjen. Forsiktighet bør utvises hos pasienter med en sykehistorie med akutt pankreatitt.

Hypoglykemi

Sulfonylurea er kjent å forårsake hypoglykemi. Pasienter som får vildagliptin i kombinasjon med et sulfonylurea kan ha økt risiko for hypoglykemi. Derfor kan bruk av en lavere dose sulfonylurea vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vildagliptin har lavt potensiale for interaksjoner med legemidler som gis samtidig. Ettersom vildagliptin ikke er et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og heller ikke hemmer eller inducerer CYP 450-enzymene, er det ikke sannsynlig at vildagliptin vil interagere med virkestoffer som er substrater, hemmere eller inducere av disse enzymene.

Kombinasjonsbehandling med pioglitazon, metformin og glyburid

Resultater fra studier med disse perorale antidiabetika har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

Digoksin (Pgp-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat)

Kliniske studier på friske, frivillige personer har ikke vist noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner. Dette har imidlertid ikke blitt fastslått i målpopulasjonen.

Kombinasjonsbehandling med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Legemiddelinteraksjonsstudier med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin er gjennomført hos friske forsøkspersoner. I disse studiene ble det ikke observert noen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner etter samtidig administrering med vildagliptin.

Kombinasjonsbehandling med ACE-hemmere

Det kan være økt risiko for angioødem hos pasienter som samtidig tar ACE-hemmere (se pkt. 4.8).

I likhet med andre perorale antidiabetika kan den hypoglykemiske effekten av vildagliptin reduseres av visse virkestoffer, inkl. tiazider, kortikosteroider, thyreoideapreparater og sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av vildagliptin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet ved høye doser (se pkt. 5.3). Mulig risiko for mennesker er ukjent. På grunn av mangel på data hos mennesker skal Galvus ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om vildagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at vildagliptin utskilles i melk. Galvus skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke blitt utført studier vedrørende effekt på fertilitet hos mennesker for Galvus (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som opplever svimmelhet som en bivirkning bør unngå å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdata ble innhentet fra totalt 5 451 pasienter som fikk vildagliptin i en daglig dose på 100 mg (50 mg to ganger daglig) i randomiserte dobbeltblindede placebokontrollerte studier med minst 12 ukers varighet. Av disse pasientene fikk 4 622 pasienter vildagliptin som monoterapi og 829 pasienter fikk placebo.

De fleste bivirkningene i disse studiene var milde og forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen. Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom bivirkninger og alder, etnisk tilhørighet, behandlingsvarighet eller daglig dose. Hypoglykemi er rapportert hos pasienter som får vildagliptin samtidig med sulfonyleurea og insulin. Risiko for akutt pankreatitt er rapportert ved bruk av vildagliptin (se pkt. 4.4).

Tabell over bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert hos pasienter som fikk Galvus som monoterapi og som tilleggsbehandling i dobbeltblinde studier er gruppert etter organklasser og absolutt frekvens for hver indikasjon nedenfor. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk vildagliptin som monoterapi eller som tilleggshandling i kontrollerte kliniske studier og erfaring etter markedsføring

Organklasser - bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Nasofaryngitt	Svært vanlige
Infeksjon i øvre luftveier	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Svimmelhet	Vanlige
Hodepine	Vanlige
Tremor	Vanlige
Øyesykdommer	
Sløret syn	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Forstoppelse	Vanlige
Kvalme	Vanlige
Gastroøsofageal reflukssykdom	Vanlige
Diaré	Vanlige
Abdominalmerter inkludert øvre abdomen	Vanlige
Oppkast	Vanlige
Flatulens	Mindre vanlige
Pankreatitt	Sjeldne
Sykdommer i lever og galleveier	
Hepatitt	Ikke kjent*
Hud- og underhudssykdommer	
Hyperhidrose	Vanlige
Utslett	Vanlige
Pruritus	Vanlige
Dermatitt	Vanlige
Urtikaria	Mindre vanlige
Eksfoliative og bulløse hudlesjoner, inkludert bulløs pemfigoid	Ikke kjent*
Kutan vaskulitt	Ikke kjent*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Artralgi	Vanlige
Myalgi	Vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Eretil dysfunksjon	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Asteni	Vanlige
Perifert ødem	Vanlige
Fatigue	Mindre vanlige
Frysninger	Mindre vanlige
Undersøkelser	
Unormale leverfunksjonstester	Mindre vanlige
Vektøkning	Mindre vanlige
* Basert på erfaring etter markedsføring	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nedsatt leverfunksjon

Sjeldne tilfeller av leverdysfunksjon (inkludert hepatitt) har vært rapportert. I disse tilfellene var pasientene vanligvis asymptomatiske uten kliniske sekveler, og leverfunksjonen gikk tilbake til normalt nivå etter at behandlingen ble seponert. I data fra kontrollerte monoterapi- og tilleggsbehandlingsstudier med opptil 24 ukers varighet var forekomsten av forhøyet ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ øvre normalgrense (fastslått ved minimum 2 etterfølgende målinger eller ved siste besøk mens pasienten fortsatt fikk behandling) henholdsvis 0,2 %, 0,3 % og 0,2 % for vildagliptin 50 mg én gang daglig, vildagliptin 50 mg to ganger daglig og alle komparatorer. Disse økningene i transaminaser var vanligvis asymptomatiske, ikke-progressive av natur og var ikke forbundet med kolestase eller gulsott.

Angioødem

Sjeldne tilfeller av angioødem har blitt rapportert med vildagliptin med samme frekvens som hos kontrollgruppene. En større andel tilfeller ble rapportert når vildagliptin ble gitt i kombinasjon med en angiotensinkonverterende enzymhemmer (ACE-hemmer). Hovedandelen av bivirkninger var milde og gikk over med den pågående vildagliptinbehandlingen.

Hypoglykemi

Hypoglykemi var mindre vanlig når vildagliptin (0,4 %) ble brukt som monoterapi i sammenlignende kontrollerte monoterapistudier med en aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen alvorlige hendelser med hypoglykemi ble rapportert. Når brukt som et tillegg til metformin, forekom hypoglykemi hos 1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,4 % av placebobehandlede pasienter. Når pioglitazon ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 0,6 % av pasientene behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % av pasientene behandlet med placebo. Når sulfonylurea ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 1,2 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 0,6 % av placebobehandlede pasienter. Når sulfonylurea og metformin ble gitt i tillegg, forekom hypoglykemi hos 5,1 % av vildagliptinbehandlede pasienter og hos 1,9 % av placebobehandlede pasienter. Hos pasienter som tok vildagliptin i kombinasjon med insulin, var forekomsten av hypoglykemi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Informasjonen vedrørende overdosering med vildagliptin er begrenset.

Symptomer

Informasjon om mulige symptomer på overdosering er hentet fra en tolerabilitetsstudie hvor økende doser Galvus ble gitt til friske forsøkspersoner i 10 dager. Ved 400 mg var det tre tilfeller av muskelsmerte samt individuelle tilfeller av milde og forbigående parestesier, feber, ødemer og forbigående økning i lipasenivå. Ved 600 mg fikk en av forsøkspersonene ødemer i føtter og hender og økning i kreatinfosfokinase (CK), aspartataminotransferase (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin. Tre andre forsøkspersoner fikk ødemer i føttene, med parestesier i to tilfeller. Alle symptomer og unormale laboratorieverdier forsvant uten behandling etter seponering av studiemedikamentet.

Behandling

Støttende tiltak anbefales i tilfelle av en overdose. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hemodialyse. Hovedmetabolitten som dannes ved hydrolyse (LAY 151) kan imidlertid fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidiabetikum, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -hemmere, ATC-kode: A10BH02

Vildagliptin, som tilhører klassen øycellestimulatorer, er en potent og selektiv DPP-4-hemmer.

Virkningsmekanisme

Administrering av vildagliptin medfører en hurtig og total hemming av DPP-4-aktiviteten, som medfører økning i fastende og postprandialt endogent nivå av inkretinhormonene GLP-1 (glukagonlikk peptid-1) og GIP (glukoseavhengig insulinotropisk polypeptid).

Farmakodynamiske effekter

Ved å øke det endogene nivået av disse inkretinhormonene øker vildagliptin betacellenes sensitivitet for glukose, noe som medfører forbedret glukoseavhengig insulinsekresjon. Behandling av pasienter med type 2-diabetes med vildagliptin 50-100 mg daglig medførte en signifikant forbedring av markører for betacellefunksjon, inkl. HOMA- β (*Homeostasis Model Assessment- β*), ratio proinsulin/insulin og måling av betacellerespons fra hyppig innsamlede måltidstoleransetester. Hos ikke-diabetiske (med normal glykemisk kontroll) individer vil vildagliptin verken stimulere insulinsekresjon eller redusere glukosenivå.

Ved å øke endogent GLP-1-nivå øker vildagliptin også alfacellenes sensitivitet for glukose, noe som medfører mer hensiktsmessig glukoseavhengig glukagonsekresjon.

Forsterket økning i insulin/glukagon ratio ved hyperglykemi på grunn av økt nivå av inkretinhormon medfører en reduksjon i fastende og postprandial hepatisk glukoseproduksjon, noe som igjen gir redusert glykemi.

Forsinket magetømming, som er en kjent effekt av økt GLP-1-nivå, er ikke observert ved behandling med vildagliptin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Mer enn 15 000 pasienter med type 2-diabetes deltok i dobbeltblinde, placebo- eller aktivkontrollerte kliniske studier på opptil mer enn 2 års behandlingsvarighet. I disse studiene ble vildagliptin gitt til mer enn 9 000 pasienter i daglige doser på 50 mg én gang daglig, 50 mg to ganger daglig eller 100 mg én gang daglig. Mer enn 5 000 menn og mer enn 4 000 kvinner fikk vildagliptin 50 mg én gang daglig eller 100 mg daglig. Blant disse var mer enn 1 900 pasienter ≥ 65 år. I disse studiene ble vildagliptin gitt som monoterapi til tidligere ubehandlede pasienter med type 2-diabetes eller som kombinasjonsbehandling til pasienter som ikke ble tilstrekkelig kontrollert med andre antidiabetika.

Vildagliptin forbedret generelt den glykemiske kontrollen når det ble gitt som monoterapi eller brukt i kombinasjon med metformin, sulfonylurea og tiazolidindion. Dette ble målt som klinisk relevante reduksjoner i HbA_{1c} fra baseline til studieavslutning (se Tabell 2).

Størrelsen på HbA_{1c}-reduksjonen med vildagliptin var større hos pasienter med høyere baseline HbA_{1c} i kliniske studier.

I en 52-ukers dobbeltblind, kontrollert studie reduserte vildagliptin (50 mg to ganger daglig) baseline HbA_{1c} med -1 % sammenlignet med -1,6 % med metformin (titrert til 2 g/dag). Statistisk "non-inferiority" ble ikke oppnådd. Pasienter som ble behandlet med vildagliptin rapporterte en signifikant lavere forekomst av gastrointestinale bivirkninger sammenliknet med de som ble behandlet med metformin.

I en 24-ukers dobbeltblind, kontrollert studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med rosiglitazon (8 mg én gang daglig). Gjennomsnittlig reduksjon hos pasienter med gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,7 % var -1,20 % med vildagliptin og -1,48 % med rosiglitazon. Pasienter som fikk rosiglitazon hadde en gjennomsnittlig vektøkning (+1,6 kg). De som fikk vildagliptin opplevde ikke noen vektøkning (-0,3 kg). Forekomsten av perifert ødem var lavere i vildagliptingruppen enn i rosiglitazongruppen (henholdsvis 2,1 % vs. 4,1 %).

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (opptil 320 mg/dag). Etter to år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,5 % for vildagliptin og -0,6 % for gliklazid fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. Statistisk non-inferiority ble ikke oppnådd. Vildagliptin ble assosiert med færre hypoglykemiske hendelser (0,7 %) enn gliklazid (1,7 %).

I en 24-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 2020 mg). Gjennomsnittlig reduksjon fra baseline HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin gitt sammen med metformin og -1,0 % med pioglitazon gitt sammen med metformin. En gjennomsnittlig vektøkning på +1,9 kg ble observert hos pasienter som fikk pioglitazon i tillegg til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos de som fikk vildagliptin i tillegg til metformin.

I en studie på 2 års varighet ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med glimepirid (opptil 6 mg/dag – gjennomsnittlig dose ved 2 år: 4,6 mg) hos pasienter behandlet med metformin (gjennomsnittlig daglig dose: 1894 mg). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin, og -0,5 % med glimepirid gitt i tillegg til metformin, fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,3 %. Endring i kroppsvekt med vildagliptin var -0,2 kg vs. +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten av hypoglykemi var signifikant lavere i vildagliptingruppen (1,7 %) enn i glimepiridgruppen (16,2 %). Ved studieavslutning (2 år) var HbA_{1c} lik baseline-verdier i begge behandlingsgruppene, og endring i kroppsvekten og forskjeller i hypoglykemi opprettholdt.

I en 52-ukers studie ble vildagliptin (50 mg to ganger daglig) sammenlignet med gliklazid (gjennomsnittlig daglig dose: 229,5 mg) hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin (metformindose ved baseline var 1928 mg/dag). Etter 1 år var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,4 %) og -0,85 % med gliklazid gitt i tillegg til metformin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,5 %). Statistisk non-inferiority ble oppnådd (95 % KI -0,11 – 0,20). Endring i kroppsvekt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vektøkning på +1,4 kg med gliklazid.

I en 24-ukers studie undersøkte man effekten av fast dosekombinasjon av vildagliptin og metformin (gradvis titrert opp til en dose på 50 mg/500 mg to ganger daglig eller 50 mg/1000 mg to ganger daglig) som startbehandling hos ubehandlede pasienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,61 %, metformin 1000 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to ganger daglig reduserte HbA_{1c} med -1,09 %, fra et gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,6 %. HbA_{1c}-reduksjoner hos pasienter med en baseline på $\geq 10,0$ % var større.

En 24-ukers multisenter, randomisert, dobbel-blindet placebokontrollert studie ble gjennomført for å evaluere behandlingseffekten av vildagliptin 50 mg gitt én gang daglig sammenlignet med placebo hos 515 pasienter med type 2 diabetes og moderat nedsatt nyrefunksjon (N=294) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (N=221). Henholdsvis 68,8 % og 80,5 % av pasientene med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med insulin (gjennomsnittlig daglig dose på henholdsvis 56 IU og 51,6 IU) ved baseline. Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ble HbA_{1c} signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo (differanse på -0,53 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,9 %. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ble HbA_{1c} signifikant redusert med vildagliptin sammenlignet med placebo (differanse på -0,56 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,7 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 318 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med metformin (≥ 1500 mg daglig) og glimepirid (≥ 4 mg daglig). Vildagliptin i kombinasjon med metformin og glimepirid reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. Den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen var -0,76 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %.

En 24-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført hos 449 pasienter for å vurdere effekt og sikkerhet av vildagliptin (50 mg to ganger daglig) i kombinasjon med en stabil dose av basal- eller blandingsinsulin (gjennomsnittlig daglig dose på 41 enheter), med samtidig bruk av metformin (N=276) eller uten samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombinasjon med insulin reduserte HbA_{1c} signifikant sammenliknet med placebo. I den generelle populasjonen var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen på -0,72 % fra gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline på 8,8 %. I undergruppene behandlet med insulin med eller uten samtidig metformin, var den placebojusterte gjennomsnittlige reduksjonen av HbA_{1c} på henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var henholdsvis 8,4 % og 7,2 % for vildagliptin- og placebogruppen. Pasienter som fikk vildagliptin opplevde ingen vektøkning (+0,2 kg), mens de som fikk placebo opplevde vektreduksjon (-0,7 kg).

I en annen 24-ukers studie hos pasienter med mer fremskreden type 2-diabetes utilstrekkelig kontrollert med insulin (kort- og langtidsvirkende, gjennomsnittlig insulindose 80 IE/dag), var gjennomsnittlig reduksjon av HbA_{1c} når vildagliptin (50 mg to ganger daglig) ble lagt til insulin statistisk signifikant større enn med placebo pluss insulin (0,5 % vs. 0,2 %). Forekomsten av hypoglykemi var lavere i vildagliptingruppen enn i placebogruppen (22,9 % vs. 29,6 %).

En 52-ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind studie ble utført hos pasienter med type 2 diabetes og kongestiv hjertesvikt (NYHA funksjonsklasse I-III) for å vurdere effekten av vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N=128) sammenlignet med placebo (N=126) på venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF). Vildagliptin ble ikke forbundet med endring i venstre ventrikkelfunksjon eller forverring av preeksisterende CHF. Klassifiserte kardiovaskulære hendelser var totalt sett balansert. Det var flere hjertehendelser hos vildagliptinbehandlede pasienter med NYHA klasse III hjertesvikt sammenlignet med placebo. Det var imidlertid ubalanse i kardiovaskulær risiko ved baseline i favør av placebo og antallet hendelser var lavt og utelukket en endelig konklusjon. Vildagliptin reduserte signifikant HbA_{1c} sammenlignet med placebo (differanse på 0,6 %) fra en gjennomsnittlig baseline på 7,8 % ved uke 16. I undergruppen med NYHA klasse III var reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med placebo lavere (forskjell på 0,3 %), men denne konklusjonen er usikker på grunn av det lave antallet pasienter (n=44). Forekomsten av hypoglykemi i den totale populasjonen var 4,7 % og 5,6 % i henholdsvis vildagliptin- og placebogruppene.

En femårig, multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie (VERIFY) ble utført hos pasienter med nylig diagnostisert diabetes type 2 for å undersøke effekten av tidlig kombinasjonsbehandling med vildagliptin og metformin (n=998) mot standard initiell monoterapi med metformin etterfulgt av kombinasjon med vildagliptin (gruppe som fikk sekvensiell behandling) (n=1 003).

Kombinasjonsregimet med 50 mg vildagliptin 2 ganger daglig og metformin, resulterte i en statistisk og klinisk signifikant relativ reduksjon av hasard for "tid til bekreftet svikt av initiell behandling" (HbA_{1c} -verdi $\geq 7\%$) vs. metformin monoterapi hos behandlingsnaive pasienter med diabetes type 2 i hele den 5-årige studieperioden (HR [95 % KI]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Insidensen av svikt av initiell behandling (HbA_{1c} -verdi $\geq 7\%$) var 429 pasienter (43,6 %) i gruppen som fikk kombinasjonsbehandling, og 614 pasienter (62,1 %) i gruppen som fikk sekvensiell behandling.

Kardiovaskulær risiko

En meta-analyse av uavhengige og prospektivt klassifiserte kardiovaskulære hendelser fra 37 fase III og IV monoterapi og kombinasjonsterapi-kliniske studier på opptil mer enn 2 års varighet (gjennomsnittlig eksponering 50 uker for vildagliptin og 49 uker for komparatorer) ble utført og viste at vildagliptinbehandling ikke var forbundet med økning i kardiovaskulær risiko versus komparatorer. Det sammensatte endepunktet på klassifiserte alvorlige kardiovaskulære hendelser (MACE) inkludert akutt hjerteinfarkt, slag eller kardiovaskulær død var lik for vildagliptin versus kombinert aktive og placebokomparatorer [Mantel-Haenszel risikoratio (M-H RR) 0,82 (95 % KI 0,61-1,11)]. MACE skjedde i 83 av 9 599 (0,86 %) pasienter behandlet med vildagliptin, og i 85 av 7 102 (1,20 %) pasienter behandlet med komparator. Vurdering av hver enkelt MACE-komponent viste ingen økt risiko (tilsvarende M-H RR). Bekreftede tilfeller av hjertesvikt definert de som krever sykehusinnleggelse eller nye tilfeller av hjertesvikt ble rapportert hos 41 (0,43 %) pasienter behandlet med vildagliptin og 32 (0,45 %) pasienter behandlet med komparator med M-H RR 1,08 (95 % KI 0,68-1,70).

Tabell 2 Viktigste data vedrørende effekten av vildagliptin i placebokontrollerte monoterapistudier og som tilleggsbehandling i kombinasjonsstudier (primæreffekt hos ITT-populasjonen)

Placebokontrollerte monoterapistudier	Gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} (%)	Gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} (%) fra baseline til uke 24	Placebokorrigert gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} (%) ved uke 24 (95 % CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg to ganger daglig (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* $p < 0,05$ for sammenligning vs. placebo			
Tilleggsbehandlings-/Kombinasjonsstudier			
Vildagliptin 50 mg to ganger daglig + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg daglig + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg to ganger daglig + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg to ganger daglig + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* $p < 0,05$ for sammenligning vs. placebo + komparator			

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vildagliptin i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering i fastende tilstand absorberes vildagliptin hurtig, med maksimal plasmakonsentrasjon observert etter 1,7 timer. Mat medfører en liten forsinkelse i tiden til maksimal plasmakonsentrasjon til 2,5 timer, men endrer ikke total eksponering (AUC). Administrering av vildagliptin sammen med mat medførte reduksjon i $C_{\max}$ (19 %). Omfanget av denne endringen er imidlertid ikke klinisk signifikant, og Galvus kan gis med eller uten mat. Absolutt biotilgjengelighet er 85 %.

Distribusjon

Vildagliptin har lav plasmaproteinbinding (9,3 %) og fordeles likt mellom plasma og røde blodceller. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum av vildagliptin ved steady-state etter intravenøs administrering (V_{ss}) er 71 liter, noe som antyder ekstravaskulær distribusjon.

Biotransformasjon

Metabolisme er den viktigste eliminasjonsveien for vildagliptin hos mennesker. 69 % av dosen elimineres via metabolisme. Hovedmetabolitten (LAY 151) er farmakologisk inaktiv, og er hydrolyseproduktet av cyanoenheten. Denne utgjør 57 % av dosen, etterfulgt av glukuronidet (BQS867) og amidhydrolyseprodukter (4 % av dosen). *In vitro* data på humane nyremikrosomer antyder at nyren kan være et av hovedorganene som bidrar til hydrolyse av vildagliptin til den inaktive hovedmetabolitten, LAY151. DPP-4 bidrar delvis til hydrolysen av vildagliptin, basert på en *in vivo*-studie hos rotter med mangel på DPP-4. Vildagliptin metaboliseres ikke i målbar grad av CYP 450-enzymene. Det antas derfor ikke at metabolsk clearance av vildagliptin påvirkes av samtidig administrerte legemidler som er CYP 450-hemmere og/eller -induserere. *In vitro*-studier viser at vildagliptin ikke hemmer/induserer CYP 450-enzymene. Det er derfor ikke sannsynlig at vildagliptin påvirker metabolsk clearance av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av [^{14}C]-vildagliptin utskilles ca. 85 % i urinen, mens 15 % av dosen gjenfinnes i feces. Renal ekskresjon av uforandret vildagliptin utgjorde 23 % av dosen etter peroral administrering. Etter intravenøs administrering til friske personer var total plasmaclearance og renal clearance av vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/time. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid etter intravenøs administrering er ca. 2 timer. Eliminasjonshalveringstid etter peroral administrering er ca. 3 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

$C_{\max}$ for vildagliptin og areal under plasmakonsentrasjon vs. tid-kurven (AUC) økte tilnærmet doseproporsjonalt i det terapeutiske doseområdet.

Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

Kjønn

Det ble ikke observert noen klinisk relevante forskjeller mellom friske menn og kvinner når det gjaldt farmakokinetikken til vildagliptin innen et bredt alders- og kroppsmasseindeks (BMI) -intervall. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av kjønn.

Eldre

Hos friske, eldre personer (≥ 70 år) økte den totale eksponeringen for vildagliptin (100 mg én gang daglig) med 32 %, med en økning i maksimal plasmakonsentrasjon på 18 % sammenlignet med unge, friske personer (18-40 år). Disse endringene anses imidlertid ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hemming påvirkes ikke av alder.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til vildagliptin ble undersøkt hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, basert på Child-Pugh score (i området fra 6 for lett til 12 for alvorlig) sammenlignet med friske personer. Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon ble eksponering for vildagliptin etter en enkelt dose redusert (henholdsvis 20 % og 8 %). Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon økte eksponeringen for vildagliptin med 22 %. Maksimal endring (økning eller reduksjon) i eksponeringen for vildagliptin er ~ 30 %. Dette anses ikke som klinisk relevant. Det var ikke samsvar mellom alvorlighetsgrad av leversykdommen og endringer i eksponeringen for vildagliptin.

Nedsatt nyrefunksjon

En multi-dose, åpen studie ble gjennomført for å undersøke farmakokinetikken av lav terapeutisk dose vildagliptin (50 mg én gang daglig) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon, definert ut fra kreatinin clearance (mild: 50 til < 80 ml/min., moderat: 30 til < 50 ml/min og alvorlig: < 30 ml/min) sammenlignet med friske kontrollpersoner.

Gjennomsnittlig økning i AUC for vildagliptin var henholdsvis 1,4, 1,7 og 2 ganger hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske kontrollpersoner. Gjennomsnittlig økning i AUC av metabolittene LAY151 og BQS867 var henholdsvis 1,5, 3 og 7 ganger hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Begrensede data fra pasienter med terminal nyresykdom ("end-stage renal disease", ESRD) tyder på at eksponeringen av vildagliptin kan sammelignes med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Konsentrasjonene av LAY151 var tilnærmet 2-3 ganger høyere enn hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Vildagliptin ble fjernet til en viss grad ved hemodialyse (3 % i løpet av en 3-4 timers hemodialyse som startet 4 timer etter siste dose).

Etniske grupper

Begrensede data antyder at rase ikke har noen betydelig effekt på farmakokinetikken til vildagliptin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble observert forsinkelser i intrakardial impulsledning hos hunder ved en nulleffektdose ("no-effect dose") på 15 mg/kg (7 ganger human eksponering basert på C_{max}).

Akkumulering av alveolære skummakrofager i lungene ble observert hos rotter og mus. Nulleffektdosen var 25 mg/kg hos rotter (5 ganger human eksponering basert på AUC) og 750 mg/kg hos mus (142 ganger human eksponering).

Gastrointestinale symptomer, særlig bløt avføring, slimaktig avføring, diaré og, ved høyere doser, blodig avføring ble observert hos hunder. Det ble ikke fastsatt et nulleffektnivå.

Vildagliptin var ikke mutagent i konvensjonelle *in vitro* og *in vivo* gentoksisitetstester.

En studie på fertilitet og tidlig embryoutvikling hos rotter viste ingen tegn på nedsatt fertilitet, reproduktiv ytelse eller tidlig embryoutvikling på grunn av vildagliptin. Embryoføtal toksisitet ble undersøkt hos rotter og kaniner. Det ble observert en økt forekomst av bølgeformede ribben hos rotter i forbindelse med parametere for redusert kroppsvekt hos moren, med en nulleffektdose på 75 mg/kg (10 ganger human eksponering). Hos kaniner observerte man redusert fostervekt og skjelettvariasjoner, noe som kan indikere forsinkelser i utviklingen. Dette ble kun observert ved alvorlig maternell toksisitet, og med en nulleffektdose på 50 mg/kg (9 ganger human eksponering). En pre- og postnatal utviklingsstudie ble gjennomført hos rotter. Funn ble kun observert i forbindelse med maternell toksisitet ved doser ≥ 150 mg/kg. Disse inkluderte en forbigående reduksjon i kroppsvekt og nedsatt motorisk aktivitet hos F1-generasjonen.

En to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 900 mg/kg (ca. 200 ganger human eksponering ved maksimalt anbefalte dose) ble gjennomført hos rotter. Det ble ikke observert økt forekomst av svulster som kan tilskrives vildagliptin. En annen to-årig karsinogenitetsstudie med perorale doser opp til 1000 mg/kg ble gjennomført hos mus. Økt forekomst av henholdsvis mammale adenokarsinomer og hemangiosarkomer ble observert ved en nulleffektdose på henholdsvis 500 mg/kg (59 ganger human eksponering) og 100 mg/kg (16 ganger human eksponering). Den økte forekomsten av disse svulstene hos mus antas ikke å representere en signifikant risiko for mennesker. Dette er basert på mangel på gentoksisitet av vildagliptin og hovedmetabolitten, forekomst av svulster hos kun én art og høy systemisk eksponeringsratio når svulster ble observert.

I en 13-ukers toksikologistudie hos cynomolgusaper er det observert hudlesjoner ved doser ≥ 5 mg/kg/dag. Disse var konsekvent lokalisert på ekstremitetene (hender, føtter, ører og hale). Ved 5 mg/kg/dag (tilsvarende ca. human AUC-eksponering ved dosen 100 mg) ble det kun observert blemmer. De var reversible til tross for at behandlingen fortsatte, og ble ikke assosiert med histopatologiske abnormiteter. Avskallet hud, flass, skorpedannelse og sår på halen sammen med histopatologiske endringer ble registrert ved doser ≥ 20 mg/kg/dag (ca. 3 ganger human AUC-eksponering ved dosen 100 mg). Nekrotiske skader på halen ble observert ved ≥ 80 mg/kg/dag. Hudlesjonene var ikke reversible hos aper som fikk 160 mg/kg/dag i løpet av en 4-ukers restitueringsperiode.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelseglykolat (type A)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blisterpakning

Tilgjengelig i pakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter og i multipakninger som inneholder 336 (3 pakninger med 112) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. september 2007

Dato for siste fornyelse: 23. juli 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR ENHETSPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

7 tabletter
14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
60 tabletter
90 tabletter
112 tabletter
180 tabletter
336 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/414/001	7 tabletter
EU/1/07/414/002	14 tabletter
EU/1/07/414/003	28 tabletter
EU/1/07/414/004	30 tabletter
EU/1/07/414/005	56 tabletter
EU/1/07/414/006	60 tabletter
EU/1/07/414/007	90 tabletter
EU/1/07/414/008	112 tabletter
EU/1/07/414/009	180 tabletter
EU/1/07/414/010	336 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Galvus 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

Multipakning: 336 (3 pakninger med 112) tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/414/018 336 tabletter (3 pakninger med 112)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Galvus 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR DELPAKNINGER AV MULTIPAKNINGER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose (se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett

112 tabletter. Del av en multipakning. Selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/07/414/018 336 tabletter (3 pakninger med 112)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Galvus 50 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Galvus 50 mg tabletter vildagliptin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Galvus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Galvus
3. Hvordan du bruker Galvus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Galvus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Galvus er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Galvus, vildagliptin, tilhører en legemiddelgruppe som kalles ”perorale antidiabetika”.

Galvus brukes til å behandle voksne pasienter med type 2-diabetes. Det brukes når diabetes ikke kan reguleres ved hjelp av diett og trening alene, og hjelper til med å regulere blodsukkernivået. Legen din vil forskrive Galvus enten alene eller sammen med visse andre antidiabetika som du allerede bruker, dersom disse har vist seg å ikke være tilstrekkelig effektive til å kontrollere diabetes.

Type 2-diabetes utvikles dersom kroppen ikke produserer nok insulin, eller dersom det insulinet som lages av kroppen ikke virker så bra som det burde. Diabetes kan også utvikles dersom kroppen lager for mye glukagon.

Insulin er et stoff som hjelper til med å redusere blodsukkernivået, særlig etter måltider. Glukagon er et stoff som fremkaller produksjonen av sukker i leveren, og fører til at blodsukkernivået stiger. Bukspyttkjertelen lager begge disse stoffene.

Hvordan Galvus virker

Galvus virker slik at bukspyttkjertelen lager mer insulin og mindre glukagon. Dette hjelper til med å regulere blodsukkernivået. Dette legemidlet har vist å redusere blodsukkeret, som kan bidra til å hindre komplikasjoner av din diabetes. Selv om du nå begynner med et legemiddel for å behandle din diabetes er det viktig at du fortsetter å følge dietten og/eller treningen du har blitt anbefalt.

2. Hva du må vite før du bruker Galvus

Bruk ikke Galvus:

- dersom du er allergisk overfor vildagliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du tror du kan være allergisk overfor vildagliptin eller et av de andre innholdsstoffene i Galvus må du ikke ta dette legemidlet, men snakke med legen din.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Galvus

- hvis du har type 1-diabetes (dvs. at kroppen din ikke lager insulin) eller dersom du har en tilstand som kalles diabetisk ketoacidose.
- hvis du bruker en diabetesmedisin som kalles sulfonylurea (legen din vil muligens redusere dosen av sulfonylurea dersom du bruker det sammen med Galvus for å unngå lavt blodsukknivå [hypoglykemi]).
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresykdom (du vil trenge en mindre dose Galvus).
- hvis du er i dialyse.
- hvis du har en leversykdom.
- hvis du har hjertesvikt.
- hvis du har eller har hatt sykdom i bukspyttkjertelen.

Dersom du tidligere har brukt vildagliptin, men måtte slutte å bruke det på grunn av leversykdom bør du ikke bruke dette legemidlet.

Diabetessår er en vanlig komplikasjon ved diabetes. Du anbefales å følge de anbefalingene for hud- og fotpleie som du får fra lege eller sykepleier. Du anbefales også å følge spesielt nøye med på forekomst av nye blemmer eller sår mens du tar Galvus. Dersom slike blemmer eller sår oppstår bør du umiddelbart rådføre deg med legen din.

En leverfunksjonstest vil tas før du kan starte behandlingen med Galvus samt hver tredje måned i løpet av det første behandlingsåret og deretter periodisk. Dette for å oppdage tegn på forhøyede leverenzymmer så tidlig som mulig.

Barn og ungdom

Bruk av Galvus anbefales ikke hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Galvus

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Legen din kan ønske å endre din Galvusdose hvis du bruker andre legemidler slik som

- tiazider eller andre diuretika (kalles også vanndrivende tabletter)
- kortikosteroider (brukes generelt til å behandle betennelse)
- legemidler for skjoldbruskkjertelen
- enkelte legemidler som påvirker nervesystemet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Galvus mens du er gravid. Det er ikke kjent om Galvus går over i morsmelk. Du bør ikke ta Galvus hvis du ammer eller planlegger å amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre eller bruke maskiner dersom du føler deg svimmel når du tar Galvus.

Galvus inneholder laktose

Galvus inneholder laktose (melkesukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

Galvus inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Galvus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta og når

Hvor mye Galvus en person skal ta er avhengig av hans/hennes tilstand. Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta av Galvus. Maksimal daglig dose er 100 mg.

Den vanlige dosen av Galvus er enten:

- 50 mg daglig tatt som én dose om morgenen dersom du tar Galvus sammen med et annet legemiddel som kalles sulfonylurea.
- 100 mg daglig tatt som 50 mg om morgenen og 50 mg om kvelden hvis du tar Galvus alene, sammen med et annet legemiddel som kalles metformin eller glitazon, i kombinasjon med metformin og sulfonylurea, eller sammen med insulin.
- 50 mg tatt som én dose om morgenen dersom du har moderat eller alvorlig nyresykdom eller dersom du går til dialysebehandling.

Hvordan du skal ta Galvus

- Svelg tablettene hele med litt vann.

Hvor lenge skal du ta Galvus

- Ta Galvus hver dag så lenge legen din sier at du skal ta det. Det kan hende du må ta denne behandlingen over en lengre periode.
- Legen din vil regelmessig følge opp tilstanden din for å kontrollere om behandlingen har ønsket effekt.

Dersom du tar for mye av Galvus

Dersom du tar for mange Galvus tabletter eller noen andre har tatt medisinen din, må du **snakke med legen din umiddelbart**. Det kan være nødvendig med medisinsk tilsyn. Dersom du må oppsøke lege eller sykehus må du ta med deg pakningen.

Dersom du har glemt å ta Galvus

Dersom du glemmer en dose av dette legemidlet skal du ta den så snart du husker det. Ta deretter den neste dosen til vanlig tid. Dersom det nærmer seg tiden for den neste dosen skal du hoppe over den glemte dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandlingen med Galvus

Du må ikke slutte å ta Galvus hvis ikke legen din gir deg beskjed om det. Snakk med legen din dersom du lurer på hvor lenge du skal ta legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Enkelte symptomer trenger øyeblikkelig medisinsk tilsyn:

Du bør slutte å bruke Galvus og oppsøke lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- Angioødem (sjelden; kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer): Symptomer kan være hevelse i ansiktet, tungen eller halsen, problemer med å svelge, åndenød, plutselig forekomst av utslett eller elveblest, som kan være tegn på en reaksjon som kalles "angioødem"
- Leversykdom (hepatitt) (frekvens ikke kjent): Symptomer kan være gulfarge i huden og øynene, kvalme, appetittløshet eller mørk urin, som kan være tegn på leversykdom (hepatitt)
- Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (sjelden; kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer): Symptomer inkluderer sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen), som kan spre seg gjennom til ryggen din, samt kvalme og oppkast

Andre bivirkninger

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Galvus:

- Svært vanlige (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer): sår hals, rennende nese, feber.
- Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): kløende utslett, skjelving, hodepine, svimmelhet, muskelsmerter, leddsmerter, forstoppelse, hevelser i hender, ankler eller føtter (ødem), overdreven svetting, oppkast, smerter i og rundt magen (abdominal smerter), diaré, halsbrann, kvalme, sløret syn.
- Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): vektøkning, frysninger, føle seg svak, seksuell dysfunksjon, lavt blodsukker, gass i magen.
- Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer): betennelse i bukspyttkjertelen.

Etter at legemidlet kom på markedet, har også følgende bivirkninger blitt rapportert:

- Frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data): lokalisert hudavskalling eller blemmer, blodårebetennelse (vaskulitt) som kan føre til hudutslett eller opphøyde, flate, røde, runde flekker under hudens overflate eller blåmerker.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Galvus

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på tablettbrettet og på esken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Bruk ikke Galvus pakninger som er ødelagte eller viser synlige tegn på forringelse.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Galvus

- Virkestoff er vildagliptin.
Hver tablett inneholder 50 mg vildagliptin.
- Andre innholdsstoffer er vannfri laktose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglykolat (type A) og magnesiumstearat.

Hvordan Galvus ser ut og innholdet i pakningen

Galvus 50 mg tabletter er runde, hvite til lysegule og flate, med "NVR" på den ene siden og "FB" på den andre siden.

Galvus 50 mg tabletter er tilgjengelige i pakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter og i multipakninger som inneholder 3 esker, hver inneholdende 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Tilvirker

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.