

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder 47,82 mg lactose (vandfri).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Hvid til svagt lysegul, rund (8 mm i diameter), flad tablet med skrå kant. Den ene side er præget med "NVR", og den anden side er præget med "FB".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vildagliptin er indiceret som supplement til diæt og motion for at forbedre glykæmisk kontrol hos voksne med type 2-diabetes mellitus:

- som monoterapi hos patienter hvor metformin er uhensigtsmæssigt grundet kontraindikationer eller intolerans.
- i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se også pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Når Galvus anvendes som monoterapi, i kombination med metformin, i kombination med glitazon, i kombination med metformin og et sulfonylurinstof eller i kombination med insulin (med eller uden metformin), er den anbefalede daglige dosis af vildagliptin 100 mg, administreret som én dosis på 50 mg om morgenen og én dosis på 50 mg om aftenen.

Når Galvus kombineres med et sulfonylurinstof, er den anbefalede dosis af vildagliptin 50 mg én gang daglig om morgenen. I denne patientpopulation var vildagliptin 100 mg daglig ikke mere virksomt end vildagliptin 50 mg én gang daglig.

Ved anvendelse i kombination med et sulfonylurinstof kan en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi.

Doser på over 100 mg frarådes.

Hvis en dosis af Galvus glemmes, skal den tages så snart patienten kommer i tanke om det. En dobbeltdosis bør ikke tages på samme dag.

Sikkerheden og virkningen af vildagliptin som trippelbehandling i kombination med metformin og et glitazon er ikke klarlagt.

Supplerende information vedr. specielle populationer

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der kræves ingen dosisjustering til ældre patienter (se også pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min). Hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion eller med nyresygdom i sidste stadie (*end-stage renal disease*: ESRD) er den anbefalede dosis 50 mg én gang daglig (se også pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Galvus må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive patienter der før behandlingstidspunktet har alanin-aminotransferase (ALAT) eller aspartat-aminotransferase (ASAT) > 3x den øvre normale grænseværdi (ULN) (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Galvus bør ikke anvendes til børn og unge (< 18 år). Galvus' sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se også pkt. 5.1).

Administration

Oral anvendelse

Galvus kan tages med eller uden mad (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Galvus kan ikke erstatte insulin hos insulinkrævende patienter. Galvus bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede erfaringer med patienter med ESRD i hæmodialyse. Derfor skal Galvus anvendes med forsigtighed til disse patienter (se også pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Galvus må ikke anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, inklusive patienter der før behandlingstidspunktet har ALAT eller ASAT > 3x ULN (se også pkt.4.2 og 5.2).

Monitorering af leverenzzymer

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande og leverfunktionstest blev normale efter behandlingsophør. Leverfunktionstest skal udføres før initiering af behandling med Galvus for at kende patientens *baseline*-værdi. Leverfunktionen skal monitoreres under behandling med Galvus med 3 måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Patienter, som udvikler forhøjede transaminaseniveauer, skal monitoreres med en sekundær evaluering af leverfunktionen for at bekræfte resultatet og skal derefter følges med hyppige leverfunktionstest, indtil abnormaliteten/-erne er tilbage på normalen. Hvis en øgning i ASAT eller ALAT på 3x ULN eller derover varer ved, anbefales seponering af Galvus.

Patienter, der udvikler gulsot eller andre symptomer, som tyder på leverdysfunktion, bør ophøre med behandling med Galvus.

Efter behandlingsophør med Galvus og normalisering af leverfunktion, bør behandling med Galvus ikke genoptages.

Hjerteinsufficiens

Et klinisk studie med vildagliptin hos patienter med New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse I-III-hjerteinsufficiens viste, at behandling med vildagliptin ikke var forbundet med en ændring i venstre ventrikels funktion eller forværring af allerede eksisterende kongestiv hjerteinsufficiens (CHF), sammenlignet med placebo. Den kliniske erfaring hos patienter med NYHA funktionsklasse III, der behandles med vildagliptin, er stadig begrænset, og resultaterne er ikke entydige (se pkt. 5.1).

Der er ingen erfaringer med anvendelse af vildagliptin i kliniske forsøg med patienter med NYHA-funktionsklasse IV, og vildagliptin bør derfor ikke anvendes til disse patienter.

Hudsygdomme

Hudlæsioner, herunder blære- og sår dannelse, er rapporteret på ekstremiteterne i aber i non-kliniske toksikologi undersøgelser (se pkt. 5.3). Selv om der ikke er set øget forekomst af hudlæsioner i kliniske undersøgelser, var der begrænset erfaring hos patienter med diabetiske hudkomplikationer. Derudover er der efter markedsføringen rapporteret om bulløse og eksfoliative hudlæsioner. Det anbefales derfor, i overensstemmelse med rutinekontrollen af diabetespatienten, at monitorere for hudlæsioner, såsom blære- og sår dannelse.

Akut pankreatitis

Anvendelse af vildagliptin er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer ved akut pankreatitis.

Hvis der er mistanke om pankreatitis, bør vildagliptin seponeres. Hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med vildagliptin ikke genoptages. Forsigtighed skal udvises hos patienter med akut pankreatitis i anamnesen.

Hypoglykæmi

Det er velkendt, at sulfonylurinstoffer forårsager hypoglykæmi. Patienter i behandling med vildagliptin i kombination med et sulfonylurinstof kan være i risiko for at udvikle hypoglykæmi. For at nedsætte risikoen for hypoglykæmi bør en lavere dosis sulfonylurinstof overvejes.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Vildagliptin har et lavt potentiale for interaktion med samtidigt administrerede lægemidler. Vildagliptin er ikke et cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat og hæmmer eller inducerer ikke CYP 450-enzymet, og der vil derfor være lav risiko for interaktion med aktive stoffer, som er substrater, hæmmere eller inducere af disse enzymer.

Kombination med pioglitazon, metformin og glyburid

Resultaterne af studier med disse orale antidiabetika har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

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

Kliniske studier med raske forsøgspersoner har ikke vist nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner. Dette er dog ikke fastslået i målpopulationen.

Kombination med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

Der er udført lægemiddel-lægemiddel-interaktionsstudier på raske forsøgspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner efter samtidig administration med vildagliptin.

Kombination med ACE-hæmmere

Der kan være en øget risiko for angioødem hos patienter, som samtidig tager ACE-hæmmere (se pkt. 4.8).

Som ved andre orale antidiabetika kan den hypoglykæmiske virkning af vildagliptin mindskes af visse aktive stoffer, herunder thiazider, kortikosteroider, thyroideaprodukter og sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af vildagliptin til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. På grund af manglende data for mennesker bør Galvus ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om vildagliptin udskilles i human mælk. Dyreforsøg har vist, at vildagliptin udskilles i mælk. Galvus bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Der er ikke udført studier vedrørende Galvus virkning på human fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter, som oplever svimmelhed som en bivirkning, bør derfor undgå at køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over bivirkningsprofilen

Der er indhentet sikkerhedsdata fra i alt 5 451 patienter, som blev eksponeret for vildagliptin med en daglig dosis på 100 mg (50 mg to gange daglig) i randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede studier af mindst 12 ugers varighed. Af disse patienter fik 4 622 patienter vildagliptin som monoterapi, og 829 patienter fik placebo.

De fleste bivirkninger i disse forsøg var milde og forbigående og krævede ikke afbrydelse af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis. Tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin samtidig med sulfonylurinstof og insulin. Risiko for akut pankreatitis er blevet rapporteret ved brug af vildagliptin (se pkt. 4.4).

Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik Galvus som monoterapi i dobbeltblindede studier og tillægsbehandlinger, er opført nedenfor for hver indikation efter organsystemklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik vildagliptin som monoterapi eller som tillægsbehandling i kontrollerede kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasse - bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	
Nasofaryngitis	Meget almindelig
Øvre luftvejsinfektioner	Almindelig
Metabolisme og ernæring	
Hypoglykæmi	Ikke almindelig
Nervesystemet	
Svimmelhed	Almindelig
Hovedpine	Almindelig
Tremor	Almindelig
Øjne	
Sløret syn	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Obstipation	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Gastroøsofageal refluxsygdom	Almindelig
Diarré	Almindelig
Abdominalmerter, herunder i den øvre del	Almindelig
Opkastning	Almindelig
Flatulens	Ikke almindelig
Pankreatitis	Sjælden
Lever og galdeveje	
Hepatitis	Ikke kendt*
Hud og subkutane væv	
Hyperhidrose	Almindelig
Udslæt	Almindelig
Pruritus	Almindelig
Dermatitis	Almindelig
Urticaria	Ikke almindelig
Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid	Ikke kendt*
Kutan vaskulitis	Ikke kendt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Artralgi	Almindelig
Myalgi	Almindelig
Det reproduktive system og mammae	
Erektile dysfunktion	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Asteni	Almindelig
Perifere ødemer	Almindelig
Træthed	Ikke almindelig
Kulderystelser	Ikke almindelig
Undersøgelser	
Unormale værdier ved leverfunktionstests	Ikke almindelig
Vægtstigning	Ikke almindelig
* Bivirkninger fra efter markedsføring.	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nedsat leverfunktion

Der er rapporteret sjældne tilfælde af leverdysfunktion (inklusive hepatitis). I disse tilfælde var patienterne generelt asymptomatiske uden kliniske følgetilstande, og leverfunktionen blev normal efter ophør med behandlingen. I data fra kontrollerede monoterapi- og tillægsbehandlingsstudier i op til 24-ugers varighed var incidensen af ALAT- eller ASAT-forhøjelser $> 3 \times$ ULN (klassificeret som værende til stede ved mindst 2 fortløbende målinger eller ved det sidste behandlingsbesøg) var 0,2 % for vildagliptin 50 mg en gang daglig, 0,3 % for vildagliptin 50 mg to gange daglig og 0,2 % for alle sammenligningsstofferne. Disse transaminaseforhøjelser var generelt asymptomatiske, ikke-progredierende og ikke associeret med kolestase eller gulsot.

Angioødem

Sjældne tilfælde af angioødem er rapporteret med vildagliptin med en hyppighed, der svarer til kontrolgruppens. En større andel af tilfælde blev rapporteret, når vildagliptin blev administreret i kombination med en ACE-hæmmer. De fleste hændelser var milde og forsvandt ved fortsat vildagliptin-behandling.

Hypoglykæmi

Hypoglykæmi var ikke almindelig, da vildagliptin (0,4 %) blev brugt som monoterapi i sammenlignende kontrollerede monoterapi studier med aktiv komparator eller placebo (0,2 %). Ingen svære eller alvorlige tilfælde af hypoglykæmi blev rapporteret. Når det blev brugt som tillægsbehandling til metformin, forekom hypoglykæmi hos 1 % af patienter behandlet med vildagliptin og 0,4 % hos patienter behandlet med placebo. Når pioglitazon blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 0,6 % af patienter behandlet med vildagliptin og hos 1,9 % af patienter behandlet med placebo. Når sulfonylurinstof blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 1,2 % af vildagliptin behandlede patienter og 0,6 % af patienter behandlet med placebo. Når sulfonylurinstof og metformin blev tilføjet, forekom hypoglykæmi hos 5,1 % af vildagliptin behandlede patienter og 1,9 % af patienter behandlet med placebo. Hos patienter der fik vildagliptin i kombination med insulin, var forekomsten af hypoglykæmi 14 % for vildagliptin og 16 % for placebo.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Information om overdosering med vildagliptin er begrænset.

Symptomer

Oplysningerne om de sandsynlige symptomer på overdosering er taget fra et studie af tolerabilitet af stigende doser hos raske forsøgspersoner, som fik Galvus i 10 dage. Ved 400 mg var der tre tilfælde af muskelsmerter, et enkelt tilfælde af mild og forbigående paræstesi, feber, ødem og en forbigående stigning i lipaseniveauerne. Ved 600 mg oplevede en forsøgsperson ødem i hænder og fødder og en stigning i kreatininfosfokinase (CPK), aspartataminotransferase (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) og myoglobin. Tre andre forsøgspersoner oplevede ødem i fødderne med paræstesi i to tilfælde. Alle symptomer og laboratorieabnormaliteter blev afhjulpnet uden behandling efter seponering af forsøgsmedicinen.

Behandling

I tilfælde af en overdosering anbefales understøttende behandling. Vildagliptin kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Hydrolysens hovedmetabolit (LAY 151) kan dog fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til diabetes, dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-hæmmere, ATC-kode: A10BH02

Vildagliptin tilhører klassen af β -celle-forstærkere og er en potent og selektiv DPP-4-hæmmer.

Virkningsmekanisme

Administration af vildagliptin resulterer i hurtig og fuldstændig hæmning af DPP-4-aktiviteten, hvilket resulterer i øgede fastende og postprandiale endogene niveauer af inkretinhormonerne GLP-1 (glukagonlignende peptid 1) og GIP (glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid).

Farmakodynamisk virkning

Ved at øge de endogene niveauer af disse inkretinhormoner øger vildagliptin betacellernes følsomhed over for glucose, og dermed forbedres den glucoseafhængige insulinsekretion. Behandling med vildagliptin 50-100 mg daglig hos patienter med type 2-diabetes forbedrede markørerne for betacellefunktionen signifikant, herunder HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), forholdet mellem proinsulin og insulin og målinger af betacellereaktionsevnen fra den hyppigst anvendte måltidstolerancetest. Hos ikke-diabetiske personer (normal glykæmi) stimulerer vildagliptin ikke insulinsekretionen eller sænker glucoseniveauet.

Vildagliptin forbedrer også α -cellernes følsomhed over for glucose ved at øge de endogene GLP-1-niveauer, og det resulterer i mere glucosepassende glukagonsekretion.

Den større øgning af insulin/glukagon-ratioen under hyperglykæmi på grund af forhøjede inkretinhormonniveauer bevirker, at der sker et fald i fastende og postprandial glucoseproduktion i leveren, hvilket fører til mindsket glykæmi.

Forsinket ventrikeltømning er en kendt virkning af forhøjede GLP-1-niveauer. Dette blev ikke observeret med vildagliptinbehandling.

Klinisk virkning og sikkerhed

Mere end 15 000 patienter med type 2-diabetes deltog i dobbeltblindede, placebo- eller aktivkontrollerede kliniske forsøg af op til over 2 års varighed. I disse forsøg blev vildagliptin givet til mere end 9 000 patienter med en daglig dosis på 50 mg én gang daglig, 50 mg to gange daglig eller 100 mg én gang daglig. Mere end 5 000 mandlige patienter og mere end 4 000 kvindelige patienter fik vildagliptin 50 mg en gang daglig eller 100 mg daglig. Mere end 1 900 af de patienter, som fik vildagliptin 50 mg én gang daglig eller 100 mg daglig, var ≥ 65 år. I disse forsøg blev vildagliptin givet som monoterapi til medicin-naive patienter med type 2-diabetes eller som kombinationsbehandling til patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med andre antidiabetika.

Generelt forbedrede vildagliptin den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller kombineret med metformin, et sulfonylurinstof, eller et glitazon, målt ved klinisk relevante reduktioner af HbA_{1c} fra *baseline* ved studiets endpoint (se tabel 2).

I kliniske studier var størrelsen af HbA_{1c}-reduktionerne med vildagliptin større hos patienter med højere *baseline* HbA_{1c}.

I et 52-ugers dobbeltblindet kontrolleret forsøg reducerede vildagliptin (50 mg to gange daglig) *baseline*-HbA_{1c} med -1 % sammenlignet med -1,6 % for metformin (titreret til 2 g daglig) blev statistisk non-inferioritet ikke opnået. De patienter, der blev behandlet med vildagliptin, rapporterede signifikant lavere incidens af gastrointestinale bivirkninger i forhold til de patienter, der blev behandlet med metformin.

I et 24-ugers dobbeltblindet kontrolleret forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med rosiglitazon (8 mg én gang daglig). Middelreduktionerne var -1,20 % med vildagliptin og -1,48 % med rosiglitazon hos patienter med en gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} på 8,7 %. Patienter, der fik rosiglitazon, oplevede en gennemsnitlig vægtstigning (+1,6 kg), mens de, der fik vildagliptin, ikke oplevede nogen vægtstigning (-0,3 kg). Forekomsten af perifert ødem var lavere i vildagliptin-gruppen end i rosiglitazon-gruppen (henholdsvis 2,1 % mod 4,1 %).

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg 2 gange daglig) sammenlignet med gliclazid (op til 320 mg daglig). Efter 2 år var middelreduktionen i HbA_{1c} -0,5 % for vildagliptin og -0,6 % for gliclazid fra en middel-*baseline* HbA_{1c} på 8,6 %. Der blev ikke opnået statistisk non-inferioritet. Behandling med vildagliptin var forbundet med færre hypoglykæmiske tilfælde (0,7 %) end behandling med gliclazid (1,7 %).

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2020 mg). Middelreduktionen fra *baseline* HbA_{1c} på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA_{1c} -0,4 % med vildagliptin lagt til metformin og -0,5 % med glimepirid lagt til metformin fra en middel-*baseline* HbA_{1c} på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA_{1c} sammenlignelig med *baseline*-værdier i begge behandlingsgrupper, og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-*baseline*-dosis 1928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg to gange daglig reducerede HbA_{1c} med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} på 8,6 %. Reduktionen i HbA_{1c} observeret hos patienter med en *baseline*-HbA_{1c} på $\geq 10,0$ % var større.

Et 24-ugers, multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret studie blev udført for at vurdere behandlingseffekten af vildagliptin 50 mg en gang daglig *versus* placebo hos 515 patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (N=294) eller svært nedsat nyrefunktion (N=221). 68,8 % og 80,5 % af patienterne med henholdsvis moderat og svært nedsat nyrefunktion blev behandlet med insulin (gennemsnitlig daglig dosis på henholdsvis 56 enheder og 51,6 enheder) ved *baseline*. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion reducerede vildagliptin HbA_{1c}-værdien signifikant sammenlignet med placebo (difference på -0,53 %) fra en gennemsnitlig *baseline*-værdi på 7,9 %. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion reducerede vildagliptin HbA_{1c}-værdien signifikant sammenlignet med placebo (difference på -0,56 %) fra en gennemsnitlig *baseline*-værdi på 7,7 %.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 318 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med metformin (≥ 1500 mg dagligt) og glimepirid (≥ 4 mg dagligt). Vildagliptin i kombination med metformin og glimepirid reducerede HbA_{1c} signifikant sammenlignet med placebo. Den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA_{1c} i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % var -0,76 %.

Et 24-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie med 449 patienter evaluerede virkningen og sikkerheden af vildagliptin (50 mg to gange dagligt) i kombination med en stabil dosis af basal eller blandet insulin (gennemsnitlig daglig dosis på 41 enheder), med samtidig administration af metformin (N=276) eller uden samtidig administration af metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin nedsatte HbA_{1c} signifikant sammenlignet med placebo. I den samlede population var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA_{1c} i forhold til middel-*baseline* på 8,8 % -0,72 %. I undergrupperne, som blev behandlet med insulin med eller uden samtidig administration af metformin, var den gennemsnitlige placebo-korrigerede reduktion i HbA_{1c} henholdsvis -0,63 % og -0,84 %. Hyppigheden af hypoglykæmi i den samlede population var 8,4 % og 7,2 % i henholdsvis vildagliptin- og placebo-gruppen. Patienter, der fik vildagliptin, oplevede ingen vægtøgning (+0,2 kg), mens de patienter, der fik placebo, oplevede en vægtreduktion (-0,7 kg).

I et andet 24-ugers studie med patienter med mere avanceret type 2-diabetes, som ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med insulin (hurtigt- og langtids-virkende, gennemsnitlig insulindosis på 80 IE/dag), var den gennemsnitlige reduktion i HbA_{1c}, når vildagliptin (50 mg to gange dagligt) blev føjet til insulin, statistisk signifikant større end med placebo plus insulin (0,5 % *versus* 0,2 %). Hyppigheden af hypoglykæmi var lavere i vildagliptin-gruppen end i placebo-gruppen (22,9 % *versus* 29,6 %).

Et 52-ugers randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie hos patienter med type 2-diabetes og kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA funktionsklasse I-III) blev udført for at evaluere virkningen af vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=128) på venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) sammenlignet med placebo (N=126). Vildagliptin blev ikke forbundet med en ændring i venstre ventrikels funktion eller forværring af allerede eksisterende CHF. Bekræftede kardiovaskulære hændelser var overordnet set afbalanceret. Der var flere hjertelaterede hændelser hos vildagliptin-behandlede patienter med NYHA funktionsklasse III-hjertesvigt sammenlignet med placebo. Der var dog ubalance i den kardiovaskulære risiko ved *baseline* i placebos favør, og antallet af hændelser var lave, hvilket umuliggør en konkret konklusion. Vildagliptin reducerede HbA_{1c} signifikant sammenlignet med placebo (forskel på 0,6 %) fra en middel-*baseline*-værdi på 7,8 % efter 16 uger. Hos patienter i undergruppen med NYHA funktionsklasse III var faldet i HbA_{1c} sammenlignet med placebo mindre (forskel på 0,3%), men denne konklusion begrænses af det lille patientantal (n=44). Forekomsten af hypoglykæmi i den totale population var 4,7 % og 5,6 % i henholdsvis vildagliptin-gruppen og placebo-gruppen.

Et fem års randomiseret, dobbeltblindet multicenter-studie (VERIFY) hos patienter med type 2-diabetes blev udført til at evaluere effekten af tidlig kombinationsbehandling med vildagliptin og metformin (N = 998), sammenlignet med initial metformin monoterapi standardbehandling, efterfulgt af kombinationsbehandling med vildagliptin (sekvensbehandlingsgruppe) (N = 1 003), hos nydiagnosticerede patienter med type 2-diabetes. Kombinationsbehandlingen med vildagliptin 50 mg to gange daglig plus metformin, resulterede i statistisk og klinisk signifikant relativ reduktion af risiko for ”tid til bekræftet initial behandlingssvigt” (HbA_{1c} værdi ≥7 %) mod metformin monoterapi hos behandlingsnaive patienter med type 2-diabetes, gennem varigheden af dette 5 års studie (HR [95 % CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Forekomsten af initial behandlingssvigt (HbA_{1c} værdi ≥7 %) var 429 (43,6 %) patienter i gruppen med kombinationsbehandling og 614 (62,1 %) patienter i gruppen med sekvensbehandling.

Kardiovaskulær risiko

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)].-MACE forekom hos 83 ud af 9 599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7 102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70).

Tabel 2 Nøgleresultater for vildagliptins virkning i placebokontrollerede monoterapiforsøg og forsøg med tillægskombinationsbehandling (primær ITT-population)

Placebokontrollerede monoterapistudier	Gennemsnitlig <i>baseline</i>-HbA_{1c} (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i HbA_{1c} (%) ved uge 24	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA_{1c} (%) ved uge 24 (95 % CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8,-0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1,-0,4)
* p< 0,05 for sammenligning mod placebo			
Tillægs-/kombinationsstudier			
Vildagliptin 50 mg to gange 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 gange daglig + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg to gange daglig + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 for sammenligning mod placebo + sammenligningsstof			

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vildagliptin i alle undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration fastende absorberes vildagliptin hurtigt med maksimal plasmakoncentration ved 1,7 timer. Mad forsinket tiden til maksimal plasmakoncentration en anelse til 2,5 time, men ændrer ikke den samlede eksponering (AUC). Administration af vildagliptin sammen med mad resulterede i et fald i C_{max} (19 %). Men ændringens størrelse er ikke klinisk signifikant, så Galvus kan gives med eller uden mad. Den absolutte biotilgængelighed er 85 %.

Fordeling

Vildagliptins plasmaproteinbinding er lav (9,3 %), og vildagliptin fordeles ligeligt mellem plasma og erythrocytter. Vildagliptins gennemsnitlige fordelingsvolumen ved steady state efter intravenøs administration (V_{ss}) er 71 liter, hvilket indikerer ekstravaskulær distribution.

Biotransformation

Metabolisering er den vigtigste eliminationsvej for vildagliptin hos mennesker, idet den redegør for 69 % af dosis. Hovedmetabolitten (LAY 151), som er farmakologisk inaktiv og hydrolyseproduktet af cyanodelen, gør rede for 57 % af dosis, efterfulgt af glukuronidet (BQS867) og amidhydrolyseprodukterne (4 % af dosis). *In vitro* data i humane nyre-mikrosomer indikerer, at nyren kan være et af de hovedorganer, der medvirker til hydrolysen af vildagliptin til dets inaktive hovedmetabolit, LAY151. DPP-4 bidrager delvist til hydrolysen af vildagliptin på basis af et *in vivo*-studie af rotter med DPP-4-mangel. Vildagliptin metaboliseres ikke af CYP 450-enzymet i målbart omfang. Derfor forventes vildagliptin ikke at blive påvirket af samtidig administration af præparater, som er CYP 450-hæmmere og/eller -induktorer. *In vitro*-studier har vist, at vildagliptin ikke hæmmer/inducerer CYP 450-enzymet. Derfor vil vildagliptin sandsynligvis ikke påvirke den metaboliske clearance af samtidigt administrerede præparater, som metaboliseres af CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Elimination

Efter oral administration af [^{14}C] vildagliptin blev ca. 85 % af dosis udskilt i urinen, og 15 % af dosis genfindes i fæces. Renal udskillelse af uændret vildagliptin udgjorde 23 % af dosis efter oral administration. Efter intravenøs administration til raske forsøgspersoner er den totale plasma- og renale clearance af vildagliptin henholdsvis 41 og 13 l/t. Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid efter intravenøs administration er ca. 2 timer. Eliminationshalveringstiden efter oral administration er ca. 3 timer.

Linearitet/non-linearitet

C_{max} for vildagliptin og arealet under plasmakoncentrations- mod tidskurven (AUC) steg omtrent dosisproportionalt over det terapeutiske dosisinterval.

Karakteristika hos specifikke grupper af patienter

Køn

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i vildagliptins farmakokinetik hos mandlige og kvindelige forsøgspersoner inden for et bredt interval af alder og BMI. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af køn.

Ældre patienter

Hos raske ældre forsøgspersoner (≥ 70 år) steg den samlede eksponering for vildagliptin (100 mg en gang daglig) med 32 %, og den maksimale plasmakoncentration steg med 18 % sammenlignet med unge raske forsøgspersoner (18-40 år). Disse ændringer betragtes dog ikke som klinisk relevante. Vildagliptins DPP-4-hæmning er ikke afhængig af alder.

Nedsat leverfunktion

Virningen af nedsat leverfunktion på vildagliptins farmakokinetik blev studeret hos patienter med let, moderat og stærkt nedsat leverfunktion baseret på Child-Pugh-scorene (der går fra 6 for let til 12 for svær) sammenlignet med raske forsøgspersoner. Eksponeringen for vildagliptin efter en enkelt dosis hos patienter med let og moderat nedsat leverfunktion var reduceret (med henholdsvis 20 % og 8 %), mens eksponeringen for vildagliptin hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion var øget med 22 %. Den maksimale ændring (stigning eller fald) i eksponeringen for vildagliptin er ~ 30 %, hvilket ikke betragtes som klinisk relevant. Der var ingen korrelation mellem graden af leversygdom og ændringerne i eksponering for vildagliptin.

Nedsat nyrefunktion

Et multidosis, åbent studie blev udført for at vurdere farmakokinetikken af den lave terapeutiske dosis af vildagliptin (50 mg en gang daglig) hos patienter med forskellige grader af kronisk nedsat nyrefunktion defineret ved kreatininclearance (let: 50 til < 80 ml/min, moderat: 30 til < 50 ml/min og svær: < 30 ml/min) sammenlignet med normale raske kontrolpersoner.

Vildagliptin-AUC blev øget gennemsnitlig 1,4, 1,7 og 2 gange hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med normale raske personer. AUC af metabolitterne LAY151 og BQS867 blev øget gennemsnitlig ca. 1,5, 3 og 7 gange hos patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion. Begrænsede data fra patienter med nyresygdom i sidste stadie (*end-stage renal disease*: ESRD) indikerer, at eksponeringen for vildagliptin er sammenlignelig med den, der ses hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. LAY151-koncentrationerne var ca. 2-3 gange højere end hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Vildagliptin fjernes ved hæmodialyse i begrænset omfang (3 % over en 3-4 timers hæmodialysesession startende 4 timer efter dosering).

Etnisk gruppe

Begrænsede data tyder på, at etnicitet ikke har nogen større indflydelse på vildagliptins farmakokinetik.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der blev observeret intrakardielle impulsledningsforsinkelser hos hunde med en NOEL (No Observed Effect Level) på 15 mg/kg (7 gange human eksponering baseret på C_{max}).

Der blev observeret akkumulering af skumlignende alveolære makrofager i lungerne hos rotter og mus. NOEL hos rotter var 25 mg/kg (5 gange den humane eksponering baseret på AUC) og hos mus 750 mg/kg (142 gange den humane eksponering).

Der blev observeret gastrointestinale symptomer, især løs afføring, slimet afføring og ved højere doser blodig afføring hos hunde. Der blev ikke fastslået et nuleffektniveau.

Vildagliptin var ikke mutagen i konventionelle *in vitro*- og *in vivo*-test for genotoksicitet.

Et studie af fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter viste ingen dokumentation for nedsat fertilitet, nedsat reproduktionsevne eller forsinket tidlig fosterudvikling på grund af vildagliptin. Den embryoføtale toksicitet blev evalueret hos rotter og kaniner. Der blev observeret en øget incidens af bølgede ribben hos rotter i forbindelse med reducerede maternelle legemsvægtparametre med en nuleffektdosis på 75 mg/kg (10 gange human eksponering). Hos kaniner blev der kun bemærket øget føtal vægt og skeletvariationer, som kunne tyde på forsinket udvikling i forbindelse med svær maternel toksicitet med en nuleffektdosis på 50 mg/kg (9 gange human eksponering). Der blev udført et præ- og postnalt udviklingsstudie på rotter. Der blev kun observeret fund i forbindelse med maternel toksicitet ved ≥ 150 mg/kg, og de omfattede et forbigående fald i legemsvægten og nedsat motorisk aktivitet i F1-generationen.

Der blev udført et toårigt karcinogenicitetsstudie på rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie på mus med orale doser på op til 1000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en nuleffektdosis på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering). Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun én art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

I et 13-ugers toksikologistudie på cynomolgusaber er der registreret hudlæsioner ved doser ≥ 5 mg/kg daglig. De var konsekvent lokaliseret på ekstremiteterne (hænder, fødder, ører og hale). Ved 5 mg/kg daglig (omtrent svarende til human AUC-eksponering ved en dosis på 100 mg), blev der kun observeret vabler. De var reversible på trods af fortsat behandling og var ikke associeret med histopatologiske abnormiteter. Der blev observeret flagende og afskallende hud, sårskorper og halesår med korrelerende histopatologiske forandringer ved doser ≥ 20 mg/kg daglig (omtrent 3 gange den humane AUC-eksponering ved dosis på 100 mg). Der blev observeret nekrotiske læsioner på halen ved ≥ 80 mg/kg daglig. Hudlæsionerne var ikke reversible hos aber, som blev behandlet med 160 mg/kg daglig i en 4-ugers restitutionperiode.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactose, vandfri
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumstivelseglycoat (type A)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/Aluminium-blistre (PA/Al/PVC//Al)

Fås i pakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter og i multipakninger indeholdende 336 (3 pakker med 112) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. september 2007

Dato for seneste fornyelse: 23. juli 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED ENKELTPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Galvus 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE MED MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

Multipakning: 336 (3 pakker a 112) tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/414/018 336 tabletter (3 pakker a 112)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Galvus 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

Der er anført 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE MED MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

112 tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/414/018 336 tabletter (3 pakker a 112)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Galvus 50 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Galvus 50 mg tabletter vildagliptin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Galvus
3. Sådan skal du tage Galvus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Galvus, vildagliptin, tilhører en gruppe af lægemidler, der hedder ”orale antidiabetika”.

Galvus bruges til at behandle voksne patienter med type 2-diabetes (sukkersyge). Det bruges, når sukkersygen ikke kan kontrolleres med diæt og motion alene. Det hjælper med at kontrollere blodsukkeret. Din læge kan ordinere Galvus enten alene eller sammen med visse andre typer medicin mod sukkersyge, som du allerede tager, hvis disse har vist sig ikke at være tilstrækkeligt effektive til at kontrollere sukkersygen.

Du får type 2 diabetes, hvis kroppen ikke producerer insulin nok, eller hvis det insulin, kroppen producerer, ikke fungerer så godt, som det skulle. Du kan også få det, hvis kroppen producerer for meget glucagon (et hormon).

Insulin er et stof, som er med til at sænke blodsukkeret, især efter måltiderne. Glucagon er et stof, som udløser en produktion af sukker i leveren, og det får blodsukkeret til at stige. Bugspytkirtlen producerer begge disse stoffer.

Hvordan Galvus virker

Galvus virker ved at få bugspytkirtlen til at producere mere insulin og mindre glucagon. Det er med til at regulere blodsukkeret. Dette lægemiddel har vist sig at reducere blodsukkerniveauet, og dette kan medføre, at du undgår komplikationer, som opstår på grund af sukkersyge. Selvom du nu begynder at tage medicin for din sukkersyge, er det vigtigt, at du følger den diæt og/eller den motionsplan, du har fået anbefalet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Galvus

Tag ikke Galvus:

- hvis du er allergisk over for vildagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Galvus (angivet i pkt. 6). Hvis du tror, du er overfølsom over for vildagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Galvus, må du ikke tage medicinen, men skal henvende dig til din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Galvus

- hvis du har type 1-diabetes (sukkersyge, hvor din krop ikke producerer insulin), eller hvis du er i en tilstand kaldet diabetisk ketoacidose.
- hvis du tager medicin mod diabetes, kaldet sulfonylurinstof (for at undgå, at du får lavt blodsukker [hypoglykæmi], vil din læge måske nedsætte din dosis af sulfonylurinstoffet, når du tager det sammen med Galvus).
- hvis du har en moderat eller alvorlig nyresygdom (det er nødvendigt, at du tager en lavere dosis af Galvus).
- hvis du er i dialyse.
- hvis du har en leversygdom.
- hvis du lider af hjertesvigt.
- hvis du har eller har haft en sygdom i bugspytkirtlen.

Du må ikke tage denne medicin igen, hvis du tidligere har taget vildagliptin, men blev nødt til at stoppe på grund af leversygdom.

Diabetiske hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Du bør følge de anbefalinger for hud- og fodpleje, som du får af din læge eller sygeplejerske. Du bør også være særlig opmærksom på nye vabler eller sår, som du får, mens du tager Galvus. Skulle disse forekomme skal du straks kontakte din læge.

Du vil få taget en blodprøve til undersøgelse af din leverfunktion, før du starter med Galvus-behandlingen, med tre måneders interval i det første år og derefter regelmæssigt. Dette gøres for at opdage tegn på forhøjede leverenzzymer så hurtigt som muligt.

Børn og unge

Galvus anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Galvus

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Din læge vil muligvis ønske at ændre din Galvus-dosis, hvis du tager anden medicin såsom:

- thiazider eller andre diuretika (også kaldet vanddrivende tabletter)
- kortikosteroider (bruges normalt til at behandle betændelseslignende reaktioner)
- medicin, der påvirker skjoldbruskkirtlen
- visse typer medicin, der påvirker nervesystemet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Galvus under graviditet. Der er uvist om Galvus passerer ind i modermælken. Du må ikke tage Galvus, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Hvis du føler dig svimmel, når du tager Galvus, må du ikke køre bil eller betjene maskiner.

Galvus indeholder lactose

Galvus indeholder lactose (mælkesukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Galvus indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Galvus

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Galvus skal du tage, og hvornår du skal tage det

Den mængde Galvus, du skal tage, afhænger af din sygdomstilstand. Din læge vil fortælle dig helt nøjagtigt, hvor mange Galvustabletter du skal tage. Den maksimale daglige dosis er 100 mg.

Den sædvanlige dosis er:

- 50 mg daglig, som du tager på én gang om morgenen, hvis du tager Galvus sammen med anden medicin, kaldet sulfonylurinstof.
- 100 mg daglig som 50 mg om morgenen og 50 mg om aftenen, hvis du tager Galvus alene, sammen med anden medicin kaldet metformin eller et glitazon, sammen med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof eller sammen med insulin.
- 50 mg daglig om morgenen, hvis du har moderat eller svær nyresygdom, eller hvis du er i dialyse.

Hvordan du skal tage Galvus

- Synk tabletterne hele med lidt vand.

Så længe skal du tage Galvus

- Tag Galvus hver dag, så længe din læge siger, at du skal gøre det. Det kan være nødvendigt med behandling i lang tid.
- Din læge holder øje med din sygdomstilstand for at kontrollere, at behandlingen virker, som den skal.

Hvis du har taget for mange Galvus tabletter

Hvis du tager for mange Galvus tabletter, eller hvis en anden har taget din medicin, **skal du straks kontakte din læge**. Lægebehandling kan være nødvendig. Medbring pakningen, hvis du skal til læge eller på hospitalet.

Hvis du har glemt at tage Galvus

Hvis du glemmer at tage en dosis af medicinen, skal du tage den, så snart du husker det. Tag derefter næste dosis til sædvanlig tid. Hvis det næsten er tid til næste dosis, springer du den glemte dosis over. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Galvus

Hold ikke op med at tage Galvus, medmindre lægen siger det. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage medicinen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægelig opmærksomhed:

Du skal stoppe med at tage Galvus og straks kontakte din læge, hvis du oplever nogle af følgende bivirkninger:

- Angioødem (sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter): Symptomerne inkluderer hævet ansigt, tunge eller hals, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, pludselig optræden af udslæt eller nældefeber, som kan tyde på en reaktion kaldet ”angioødem”
- Leversygdom (hepatitis) (hyppighed ikke kendt): Symptomerne inkluderer gul hud og øjne, kvalme, nedsat appetit eller mørk urin, hvilket kan tyde på en leversygdom (hepatitis)
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) (sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter): Symptomerne inkluderer stærke og vedvarende smerter i maven, der eventuelt breder sig til ryggen, samt kvalme og opkastning

Andre bivirkninger

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Galvus:

- Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): Ondt i halsen, løbende næse, feber.
- Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Kløende udslæt, rysten, hovedpine, svimmelhed, muskelsmerter, ledsmerter, forstoppelse, hævede hænder, ankler eller fødder (ødem), øget svedtendens, opkastninger, smerter i eller omkring maven (mavesmerter), diarré, halsbrand, kvalme, sløret syn.
- Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Vægtøgning, kulderystelser, svaghed, seksuel dysfunktion, lavt blodsukker, luftafgang fra tarmen.
- Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer): Betændelse i bugspytkirtlen

Siden denne medicin er blevet markedsført er følgende bivirkninger blevet rapporteret:

- Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Områder med afskalning af huden eller blærer i huden, blodkarsbetændelse (vaskulitis), der kan resultere i hududslæt eller udprægede, flade, røde, runde prikker under hudens overflade eller blå mærker.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke Galvus, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Galvus indeholder:

- Aktivt stof: vildagliptin.
Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.
- Øvrige indholdsstoffer: vandfri lactose, mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelseglycolat (type A) og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Galvus 50 mg tabletter er runde, hvide til svagt lysegule og flade præget med "NVR" på den ene side og "FB" på den anden side.

Galvus 50 mg tabletter fås i pakninger med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter samt i multipakninger bestående af 3 pakker, som hver indeholder 112 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>