BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 47,82 mg laktos (vattenfri).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit till ljust gulaktig, rund (8 mm diameter), fasad, platt tablett. Ena sidan är präglad med ”NVR” och andra sidan med ”FB”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vildagliptin är indicerat för behandling av diabetes mellitus typ 2 hos vuxna:

Som monoterapi
- till patienter där enbart kost och motion inte ger tillfredställande glykemisk kontroll och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans.

Som peroral kombinationsbehandling med
- metformin, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi,
- en sulfonureid, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll trots maximal tolererbar dos av en sulfonureid och för vilka metformin är olämpligt på grund av kontraindikationer eller intolerans,
- en tiazolidindion, till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll och för vilka tiazolidindion är lämpligt.

Som peroral trippelkombinationsbehandling med
- en sulfonureid och metformin när diet och fysisk aktivitet plus kombinationsbehandling med dessa läkemedel inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

Vildagliptin är också indicerat för användning i kombination med insulin (med eller utan metformin) när diet och fysisk aktivitet plus en stabil dos av insulin inte ger en adekvat glykemisk kontroll.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Vuxna
Vid användning som monoterapi, i kombination med metformin, i kombination med tiazolidindion, i kombination med metformin och en sulfonureid, eller i kombination med insulin (med eller utan metformin) är den rekommenderade dosen av vildagliptin 100 mg om dagen, som tas som en dos om 50 mg på morgonen och en dos om 50 mg på kvällen.

Vid användning i kombination med en sulfonureid är den rekommenderade dosen vildagliptin 50 mg, att tas en gång om dagen, på morgonen. Hos denna patientgrupp var 100 mg vildagliptin om dagen inte effektivare än 50 mg om dagen.

Vid kombinationsbehandling med en sulfonureid så kan en lägre dos av sulfonureiden övervägas för att minska risken för hypoglykemi.

Högre doser än 100 mg rekommenderas inte.

Om en dos av Galvus glöms, så ska den tas så snart patienten kommer ihåg. En dubbel dos ska inte tas på samma dag.

Säkerhet och effekt med vildagliptin i oral trippelkombinationsbehandling med metformin och en tiazolidindion har inte fastställts.

Ytterligare information om speciella patientgrupper
Äldre (≥65 år)
Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se även avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearence ≥ 50 ml/min). Hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion eller med terminal njursjukdom (ESRD), är den rekommenderade dosen av Galvus 50 mg en gång dagligen (se även avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Galvus skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har alanintransferas (ALAT) eller aspartattransferas (ASAT) högre än 3 gånger övre normalgräns (ULN) (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population
Galvus rekommenderas inte till barn och ungdomar (< 18 år). Säkerhet och effekt av Galvus hos barn och ungdomar (< 18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se även avsnitt 5.1).

Administreringssätt
Oral användning
Galvus kan tas med eller utan mat (se även avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt
Galvus ersätter inte insulin hos patienter med behov av insulin. Galvus skall inte användas till patienter med typ 1-diabetes eller vid behandling av diabetesketoacidos.

Nedsatt njurfunktion
Erfarenheten från patienter med terminal njursjukdom (ESRD) som får hemodialys är begränsad. Galvus bör därför användas med försiktighet hos dessa patienter (se även avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Galvus skall inte användas till patienter med nedsatt leverfunktion, inklusive patienter som inför behandling har ALAT eller ASAT högre än 3 gånger ULN (se även avsnitt 4.2 och 5.2).

Kontroll av leverenzym
Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och resultat av leverfunktionstest normaliserades efter avbrytande av behandlingen. Leverfunktionstest skall utföras före start av behandling med Galvus för att få kunskap om patientens utgångsvärden. Leverfunktionen skall kontrolleras under behandling med Galvus med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Hos patienter som får förhöjda transaminasnivåer bör leverfunktionen kontrolleras ytterligare en gång, för att bekräfta resultaten, därefter följt av upprepade leverfunktionstester tills värdena åter blir normala. Om förhöjt ASAT- eller ALAT-värde om 3 gånger ULN eller mer kvarstår, rekommenderas utsättande av behandlingen med Galvus.

Patienter som utvecklar gulsot eller får andra tecken på leverdysfunktion skall avbryta behandling med Galvus.

Efter utsättande av behandling med Galvus och normalisering av leverfunktionsprover, skall behandling med Galvus inte återupptas.

Hjärtsvikt
En klinisk prövning på vildagliptin hos patienter med NYHA-funktionsklass I-III visade att behandling med vildagliptin inte var associerat med förändrad vänsterkammarfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt vid jämförelse med placebo. Klinisk erfarenhet hos patienter med NYHA-funktionsklass III som behandlas med vildagliptin är fortfarande begränsad och det går inte att dra någon slutsats från erhållna resultat (se avsnitt 5.1).

Erfarenhet från användning av vildagliptin i kliniska prövningar på patienter i NYHA-funktionsklass IV saknas och användning av vildagliptin rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hudbesvär
Hudlesioner med blåsor och sår har rapporterats på extremiteter hos apor i prekliniska toxikologistudier (se avsnitt 5.3). Trots att hudlesioner inte kunde ses i någon ökad grad i kliniska studier var erfarenheten av hudkomplikationer hos diabetespatienter begränsad. Utöver detta så har det efter marknadsföring funnits rapporter av bullösa och exfoliativa hudlesioner. Därför rekommenderas övervakning i samband med rutinvård för att upptäcka blåsor och sår hos diabetespatienten.

Akut pankreatit
Användning av vildagliptin har associerats med risk för utveckling av akut pankreatit. Patienter bör informeras om det karakteristiska symtomet på akut pankreatit.

Om pankreatit misstänks bör vildagliptin sättas ut; om akut pankreatit bekräftas ska vildagliptin inte återinsättas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med tidigare genomgången akut pankreatit.

Hypoglykemi
Läkemedel med en sulfonureid är kända för att kunna orsaka hypoglykemi. Risk för hypoglykemi kan föreligga för patienter som får vildagliptin i kombination med en sulfonureid. Därför bör en lägre dos sulfonureid övervägas för att minska på risken för hypoglykemi.

Hjälpämnen
Tabletterna innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vildagliptin har låg risk för interaktioner med läkemedel som ges samtidigt. Vildagliptin är inte ett cytokrom P (CYP) 450-enzymsubstrat och hämmar eller inducerar inte CYP 450-enzym. Det torde därför inte interagera med aktiva substanser som är substrat eller som hämmar eller inducerar dessa enzymer.

Kombinationsbehandling med pioglitazon, metformin och glyburid
Resultat från studier som utförts med dessa perorala diabetesmedel har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner.

Digoxin (Pgp-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat)
Kliniska studier på friska försökspersoner har inte visat några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner. Detta har dock inte fastställts på målgruppen.

Kombinationsbehandling med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin
Läkemedelsinteraktionsstudier har utförts på friska försökspersoner med amlodipin, ramipril, valsartan och simvastatin. I dessa studier sågs inga kliniskt relevanta interaktioner vad gäller farmakokinetik vid samtidig administrering av vildagliptin.

Kombinationsbehandling med ACE-hämmare
Det kan finnas en förhöjd risk för angioödem hos patienter som samtidigt behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.8).

Liksom andra perorala diabetesmedel kan vildagliptins hypoglykemiska effekt reduceras av vissa aktiva substanser, inklusive tiazider, kortikosteroider, tyroidealäkemedel och sympatomimetika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med vildagliptin saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. På grund av brist på data från studier på människa, skall Galvus inte användas under graviditet.

Amning
Det är okänt om vildagliptin utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat att vildagliptin utsöndras i mjölk. Galvus skall inte användas under amning.

Fertilitet
Inga studier på effekten på människans fertilitet har utförts för Galvus (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Patienter som upplever yrsel som biverkning bör undvika att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen
Säkerhetsdata har erhållits från totalt 3 784 patienter som exponerats för en daglig dos om 50 mg vildagliptin (en gång om dagen) eller 100 mg (50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) i kontrollerade prövningar under minst 12 veckor. Av dessa patienter fick 2 264 vildagliptin i monoterapi och 1 520 patienter fick vildagliptin i kombination med annat läkemedel. 2 682 patienter behandlades med 100 mg vildagliptin om dagen (antingen 50 mg två gånger om dagen eller 100 mg en gång om dagen) och 1 102 patienter behandlades med 50 mg vildagliptin en gång om dagen.

De flesta biverkningarna i dessa prövningar var lätta och övergående, och krävde inte utsättande av behandlingen. Inget samband sågs mellan biverkningar och ålder, etnisk tillhörighet, exponeringstid eller daglig dos.

Sällsynta fall av leverdysfunktion (inklusive hepatit) har rapporterats. I dessa fall var patienterna generellt asymptomatiska utan kvarstående kliniska symptom och leverfunktionen normaliserades efter avbrytande av behandlingen. I data från kontrollerade monoterapi- och tilläggsbehandlings-studier som pågått i upp till 24 veckor var incidensen av förhöjda ALAT eller ASAT ≥ 3x ULN (klassificerad som förekommande vid minst 2 efter varandra följande mätningar eller vid det sista besöket på behandling) 0,2%, 0,3% och 0,2% för vildagliptin 50 mg en gång dagligen, vildagliptin 50 mg två gånger dagligen respektive alla jämförelseprodukter. Dessa höjningar i transaminaser var i allmänhet asymptomatiska, av icke-progressiv natur och inte förknippade med kolestas eller gulsot.

Sällsynta fall av angioödem har rapporterats för vildagliptin i samma utsträckning som för kontroller. Ett större antal fall rapporterades när vildagliptin gavs i kombination med angiotensin converting enzym-hämmare (ACE-hämmare). Majoriteten av dessa händelser var lindriga och avklingade utan behandling under pågående vildagliptinbehandling.

Biverkningstabell
De biverkningar som rapporterats av patienter som fått Galvus i dubbelblinda studier som monoterapi och som tilläggsbehandling är listade nedan för varje indikation och efter organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Kombination med metformin

Tabell 1 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med metformin i dubbelblinda studier (N=208)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Tremor
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Trötthet
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Illamående

Beskrivning av valda biverkningar
I kontrollerade kliniska studier med kombinationen vildagliptin 100 mg dagligen + metformin var det inga patienter som avbröt studien pga rapporterade biverkningar i någon av behandlingsgrupperna; vildagliptin 100 mg dagligen + metformin eller placebo + metformin.

I kliniska studier var hypoglykemi vanligt förekommande hos patienter som fick vildagliptin 100 mg i kombination med metformin (1 %) och mindre vanligt hos patienter som fick placebo + metformin (0,4 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptingrupperna.

I kliniska studier förändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildaglipin 100 mg dagligen gavs som tillägg till metformin (+0,2 kg och -1,0 kg för vildaglipin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år eller mer när vildagliptin gavs som tillägg till metformin.

Kombination med sulfonureid

Tabell 2 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 50 mg i kombination med sulfonureid i dubbelblinda studier (N=170)

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Tremor
Vanliga	Huvudvärk
Vanliga	Yrsel
Vanliga	Asteni
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Förstoppning

Beskrivning av valda biverkningar
I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 50 mg vildagliptin + en sulfonureid var förekomsten av patienter som avbröt studien pga biverkningar 0,6 % i behandlingsgruppen vildagliptin 50 mg + sulfonureid jämförd med 0 % i behandlingsgruppen placebo + sulfonureid.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi när vildagliptin 50 mg gavs en gång dagligen som tillägg till glimepirid 1,2 % jämförd med 0,6 % för placebo + glimepirid. Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptingrupperna.

I kliniska studier förändrades inte kroppsvikten från utgångsvärdet då vildagliptin 50 mg en gång dagligen gavs som tillägg till glimepirid (-0,1 kg och -0,4 kg för vildagliptin respektive placebo).

Kombination med tiazolidindion

Tabell 3 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med tiazolidindion i dubbelblinda studier (N=158)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Viktuppgång
Mindre vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Asteni
Blodkärl	
Vanliga	Perifert ödem

Beskrivning av valda biverkningar
I kontrollerade kliniska studier med kombinationen 100 mg vildagliptin + tiazolidindion rapporterades inga patienter som avbröt studien pga biverkningar i varken vildagliptin 100 mg dagligen + tiazolidindion eller i placebo + tiazolidindion behandlingsgruppen.

I kliniska studier var förekomsten av hypoglykemi mindre vanlig hos patienter som fick vildagliptin + pioglitazon (0,6 %) men vanlig hos patienter som fick placebo + pioglitazon (1,9 %). Inga svåra händelser av hypoglykemi rapporterades i vildagliptingrupperna.

I pioglitazon tilläggstudien var den absoluta viktuppgången för placebo och Galvus 100 mg dagligen, 1,4 kg respektive 2,7 kg.

Förekomsten av perifera ödem när vildagliptin 100 mg om dagen gavs som tillägg till maximal basdos av pioglitazon (45 mg en gång dagligen) var 7,0 %, jämfört med 2,5 % vid enbart basdosen pioglitazon.

Monoterapi

Tabell 4 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen som monoterapi i dubbelblinda studier (N=1 855)

Infektioner och infestationer	
Mycket sällsynta	Övre luftvägsinfektion
Mycket sällsynta	Nasofaryngit
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Huvudvärk
Blodkärl	
Mindre vanliga	Perifert ödem
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga	Förstoppning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Ledvärk

Beskrivning av valda biverkningar
I kontrollerade monoterapistudier med vildaglipin var dessutom den totala incidensen av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar inte större för patienter som behandlades med vildagliptin vid doser på 100 mg dagligen (0,3 %) än för placebo (0,6%) eller jämförelseläkemedel (0,5 %).

I jämförande kontrollerade monoterapistudier var hypoglykemi mindre vanligt, rapporterat hos 0,4 % (7 av 1 855) av patienterna som behandlades med vildagliptin 100 mg dagligen jämfört med 0,2 % (2 av 1 082) av patienterna som behandlades med aktivt jämförelseläkemedel eller placebo, utan att några allvarliga eller svåra händelser rapporterades.

I kliniska studier, förändrades inte kroppsvikten från ursprungsvärdet när vildagliptin 100 mg en gång dagligen gavs som monoterapi (-0,3 kg och -1,3 kg för vildagliptin respektive placebo).

Inga ytterligare säkerhetssignaler eller oförutsedda risker sågs i studier som pågått i upp till 2 år med vildagliptin i monoterapi.

Kombination med metformin och en sulfonureid

Tabell 5 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 50 mg två gånger dagligen i kombination med metformin och en sulfonureid (N=157)

Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypoglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel, tremor
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hyperhidros
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Asteni

Beskrivning av valda biverkningar
I behandlingsgruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid rapporterades ingen avbruten behandling på grund av biverkningar mot 0,6 % i behandlingsgruppen med placebo + metformin + glimepirid.

Förekomsten av hypoglykemi var vanlig i båda behandlingsgrupperna (5,1 % för gruppen med vildagliptin + metformin + glimepirid mot 1,9 % för gruppen med placebo + metformin + glimepirid gruppen). Ett fall av allvarlig hypoglykemi rapporterades i vildagliptingruppen.

Vid slutet av studien så var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg i vildagliptingruppen och -0,1 kg i placebogruppen).

Kombination med insulin

Tabell 6 Biverkningar som rapporterats hos patienter som fått Galvus 100 mg dagligen i kombination med insulin (med eller utan metformin) i dubbelblinda studier (N=371)

Metabolism och nutrition		
	Vanliga	Minskat blodglukos
Centrala och perifera nervsystemet		
	Vanliga	Huvudvärk, frossa
Magtarmkanalen		
	Vanliga	Illamående, gastroesofageal refluxsjukdom
	Mindre vanliga	Diarré, gasbildning

Beskrivning av valda biverkningar
I kontrollerade kliniska studier med vildagliptin 50 mg två gånger dagligen i kombination med insulin, med eller utan samtidigt användning av metformin, var den totala förekomsten av patienter som avbröt studien på grund av biverkningar 0,3 % i vildagliptingruppen och inga som avbröt studien i placebogruppen.

Förekomsten av hypoglykemi var likartad i båda behandlingsgrupperna (14,0 % i vildagliptingruppen mot 16,4 % i placebogruppen). Två patienter rapporterade allvarliga hypoglykemiska händelser i vildagliptingruppen och 6 patienter i placebogruppen.

Vid slutet av studien var effekten på medelkroppsvikten neutral (+0,6 kg ändring från studiestart i vildagliptingruppen och ingen viktändring i placebogruppen).

Erfarenheter efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Tabell 7 Biverkningar som rapporteras efter att läkemedlet godkänts för försäljning

Magtarmkanalen		
	Ingen känd frekvens	Pankreatit
Lever och gallvägar		
	Ingen känd frekvens	Hepatit (reversibelt vid utsättning av läkemedlet) Onormala leverfunktionstester (reversibelt vid utsättning av läkemedlet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Ingen känd frekvens	Myalgi
Hud och subkutan vävnad		
	Ingen känd frekvens	Urtikaria Bullösa eller exfoliativa hudlesioner

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

Information om överdosering med vildagliptin är begränsad.

Symtom
Information om sannolika symtom på överdosering har hämtats från en tolerabilitetsstudie på friska försökspersoner som fått stigande doser av Galvus i 10 dagar. Vid 400 mg rapporterades tre fall av muskelsmärta och enstaka fall av lätt och övergående parestesi, feber och ödem samt en tillfällig ökning av lipasnivåerna. Vid 600 mg upplevde en försöksperson ödem i fötter och händer samt ökade nivåer av kreatinkinas (CK), aspartataminotransferas (ASAT), C-reaktivt protein (CRP) och myoglobin. Tre andra försökspersoner upplevde ödem i fötterna, med parestesi i två fall. Alla symtom och onormala laboratorievärden avklingade utan behandling efter utsättande av studieläkemedlet.

Behandling
I händelse av en överdos rekommenderas stödåtgärder. Vildagliptin kan inte avlägsnas med hemodialys. Den främsta hydrolysmetaboliten (LAY 151) kan dock avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod A10BH02

Vildagliptin tillhör klassen inkretinförstärkare och är en potent och selektiv DPP-4 hämmare.

Verkningsmekanism
Administrering av vildagliptin leder till en snabb och fullständig hämning av DPP-4-aktiviteten som leder till ökade endogena nivåer vid fasta och efter måltid av inkretinhormonerna GLP-1 (glukagonlik peptid-1) och GIP (glukosberoende insulinotropisk peptid).

Farmakodynamisk effekt
Genom att öka de endogena nivåerna av dessa inkretinhormoner förstärker vildagliptin betacellernas känslighet för glukos, vilket leder till förbättrad glukosberoende utsöndring av insulin. Behandling med vildagliptin 50-100 mg dagligen hos patienter med typ 2 diabetes gav en signifikant förbättring av markörer över betacellsfunktionen inklusive HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), förhållanet mellan proinsulin och insulin och mått på betacellernas respons från ofta tagna måltidstoleranstester. Hos icke-diabetiker (med normal glykemisk kontroll) stimulerar inte vildagliptin insulinutsöndringen och minskar inte glukosnivåerna.

Genom att öka de endogena GLP-1-nivåerna förstärker vildagliptin också alfacellernas känslighet för glukos, vilket leder till mer adekvat glukosberoende glukagonutsöndring

Den förstärkta ökningen av insulin/glukagon-kvoten under hyperglykemi, på grund av ökade inkretinhormonnivåer, leder till nedgång av glukosproduktionen i levern vid fasta och efter måltid, med reducerad glukosnivå i blod som följd.

Den kända effekten att ökade GLP-1-nivåer ger fördröjning av ventrikeltömningen har inte observerats vid vildagliptinbehandling.

Klinisk effekt och säkerhet

Fler än 15 000 patienter med typ 2-diabetes har deltagit i dubbelblinda, placebo- eller aktivt kontrollerade kliniska prövningar med behandlingstider på upp till 2 år. I dessa studier gavs vildagliptin till fler än 9 000 patienter i dagliga doser om 50 mg en gång dagligen, 50 mg två gånger dagligen eller 100 mg en gång dagligen. Fler än 5 000 män respektive 4 000 kvinnor fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen. Fler än 1 900 patienter som fick vildagliptin 50 mg en gång dagligen eller 100 mg dagligen var ≥65 år. I dessa prövningar gavs vildagliptin som monoterapi till tidigare ej läkemedelsbehandlade patienter med typ 2-diabetes eller som kombinationsbehandling till patienter med otillräcklig kontroll av andra diabetesläkemedel.

Totalt sett förbättrade vildagliptin den glykemiska kontrollen när det gavs som monoterapi eller i kombination med metformin, en sulfonureid eller en tiazolidindion, mätt som kliniskt relevanta minskningar av HbA_{1c} vid endpoint, jämfört med utgångsvärdet (se Tabell 8).

I kliniska studier var storleksordningen på HbA_{1c}-minskningarna med vildagliptin större hos patienter med högre utgångsvärde på HbA_{1c}.

I en 52-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning minskade HbA_{1c} med 1 % vid behandling med vildagliptin (50 mg två gånger om dagen), jämfört med en minskning om 1,6 % för metformin (upptitrerat till 2 g/dag). Det kunde inte statistiskt visas att vildagliptin inte var sämre än metformin. Patienter som behandlades med vildagliptin rapporterade signifikant lägre incidens av gastrointestinala biverkningar, jämfört med dem som fick metformin.

I en 24-veckors, dubbelblind, kontrollerad prövning jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger om dagen) med rosiglitazon (8 mg en gång om dagen). De genomsnittliga minskningarna var 1,20 % med vildagliptin och 1,48 % med rosiglitazon hos patienter med ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} om 8,7 %. Patienter som fick rosiglitazon upplevde en viktökning om i genomsnitt 1,6 kg, medan de som fick vildagliptin inte hade någon viktökning (-0,3 kg). Förekomsten av perifert ödem var lägre i gruppen som fick vildagliptin jämfört med gruppen som fick rosiglitazon (2,1 % jämförd med 4,1 %).

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (upp till 320 mg dagligen). Efter 2 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,5 % med vildagliptin och 0,6 % med gliclazid från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,6 %. Statistisk non-inferiority uppnåddes inte. Vildagliptin var förenat med färre hypoglykemier (0,7 %) än gliclazid (1,7 %).

I en 24-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 2020 mg) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med pioglitazon (30 mg en gång dagligen). Med ett utgångsvärde för HbA_{1c} på 8,4 % var den genomsnittliga minskningen 0,9 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 1,0 % med pioglitazon som tillägg till metformin. En genomsnittlig viktökning om +1,9 kg sågs hos patienter som fick pioglitazon som tillägg till metformin, jämfört med +0,3 kg för de som fick vildagliptin som tillägg till metformin.

I en studie som pågått i 2 år jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med glimepirid (upp till 6 mg dagligen – genomsnittlig dos efter 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlade med metformin (genomsnittlig daglig dos: 1894 mg). Efter 1 år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} 0,4 % med vildagliptin som tillägg till metformin och 0,5 % med glimepirid som tillägg till metformin från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 7,3 %. Förändringen av kroppsvikten var -0,2 kg med vildagliptin och +1,6 kg med glimepirid. Incidensen av hypoglykemier var signifikant lägre i vildagliptingruppen (1,7 %) jämfört med glimepiridgruppen (16,2 %). Vid studiens slut (efter 2 år) var HbA_{1c} för båda behandlingsgrupperna jämförbara med utgångsvärdena, medan förändringen av kroppsvikten och skillnaderna i hypoglykemifrekvensen mellan behandlingsgrupperna kvarstod.

I en 52-veckors studie på patienter som var otillräckligt kontrollerade med metformin (metformin-dosen vid baseline var 1928 mg/dag) jämfördes vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) med gliclazid (genomsnittlig daglig dos: 229,5 mg). Efter ett år var den genomsnittliga minskningen av HbA_{1c} -0,81 % med vildagliptin som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,4 %) och -0,85 % med gliclazid som tillägg till metformin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 8,5 %), statistisk non-inferiority uppnåddes (95 % CI -0,11 – 0,20). Förändringen av kroppsvikten var +0,1 kg med vildagliptin jämfört med en viktuppgång på +1,4 kg med gliclazid.

I en 24-veckors studie utvärderades effekten av en fast doskombination med vildagliptin och metformin (gradvist titrerat till en dos av 50 mg/500 mg två gånger dagligen eller 50 mg/1000 mg två gånger dagligen) som initial behandling hos tidigare icke läkemedelsbehandlade patienter. Med ett utgångsvärde av HbA_{1c} på 8,6 %, gav vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg två gånger dagligen en minskning av HbA_{1c} på -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,61 %, metformin 1000 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,36 % och vildagliptin 50 mg två gånger dagligen gav en minskning på -1,09 %. Hos patienter med ett utgångsvärde som var ≥10,0 % observerades en större minskning av HbA_{1c}.

En 24-veckors, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes för att utvärdera behandlingseffekten av vildagliptin 50 mg en gång dagligen jämfört med placebo hos 515 patienter med typ 2 diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (N=294) eller gravt nedsatt njurfunktion (N=221). Av patienterna med måttligt och gravt nedsatt njurfunktion behandlades 68,8 % respektive 80,5 % med insulin (genomsnittlig daglig dos var 56 enheter respektive 51,6 enheter) vid baseline. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning avHbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,53 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,9 %. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion gav vildagliptin en signifikant minskning avHbA_{1c} jämfört med placebo (en skillnad på -0,56 %) från ett genomsnittligt utgångsvärde på 7,7 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 318 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med metformin (≥1500 mg dagligen) och glimepirid (≥4 mg dagligen). Vildagliptin i kombination med metformin och glimepirid minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen -0,76 %.

En 24-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utfördes på 449 patienter för att utvärdera vildagliptins effekt och säkerhet (50 mg två gånger dagligen) i kombination med en stabil dos av basal eller mix- insulin (daglig medeldos 41 IU), och samtidig användning med metformin (N=276) eller utan samtidig metformin (N=173). Vildagliptin i kombination med insulin minskade signifikant HbA_{1c} i jämförelse med placebo. Från ett medelbasvärde av HbA_{1c} på 8,8 % var den placebojusterade medelminskningen i den totala populationen -0,72 %. I subgrupperna som behandlats med insulin med samtidig eller utan samtidig användning med metformin så var den placebojusterade medelminskningen av HbA_{1c} -0,63 % respektive -0,84 %. Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 8,4 % i vildagliptin och 7,2 % i placebogruppen. För patienter som fått vildagliptin uppstod ingen viktökning (+0,2 kg) medan för de som fått placebo uppstod en viktminskning (-0,7 kg).

I en annan 24-veckors studie med patienter med en mer avancerad typ 2 diabetes som var otillräckligt kontrollerade med insulin (kort och medellångverkande, medelinsulindos 80 IU/dag), så var medelminskningen av HbA_{1c} när vildagliptin (50 mg två gånger dagligen) adderades till insulin statistiskt signifikant större än med placebo plus insulin (0,5 % mot 0,2 %). Förekomsten av hypoglykemi var lägre i vildagliptingruppen än i placebogruppen (22,9 % mot 29,6 %).

En 52-veckors randomiserad, dubbelblind, multicenterstudie genomfördes på patienter med typ 2-diabetes och hjärtsvikt (NYHA-funktionsklass I-III) för att utvärdera effekten av vildagliptin 50 mg två gånger dagligen (N=128) på vänster kammares ejektionsfraktion (LVEF) i jämförelse med placebo (N=126). Vildagliptin var inte associerat med en förändring av vänsterkammarfunktion eller förvärring av preexisterande hjärtsvikt. Verifierade hjärtkärlhändelser var över lag balanserade. Det var fler hjärthändelser hos vildagliptinbehandlade patienter med hjärtsvikt NYHA-funktionsklass III jämfört med placebo. Emellertid var det obalans i kardiovaskulära risker vid baseline till fördel för placebo och antalet händelser var lågt, vilket hindrar säkra slutsatser. Vildagliptin minskade signifikant HbA_{1c} jämfört med placebo (skillnad på 0,6 %) från ett baseline-medelvärde på 7,8 % vid vecka 16. I den subgrupp patienter med NYHA-funktionsklass III var minskningen i HbA_{1c} lägre jämfört med placebo (skillnad på 0,3 %) men denna stutsats begränsas av det låga antalet patienter (n=44). Förekomsten av hypoglykemi i den totala populationen var 4,7 % i vildagliptingruppen och 5,6 % i placebogruppen.

Kardiovaskulär risk
En metaanalys av oberoende och prospektivt verifierade hjärtkärlhändelser från 25 kliniska fas III-studier med upp till mer än 2 års duration genomfördes och visade att vildagliptinbehandling inte var associerat med en ökad kardiovaskulär risk mot jämförelseläkemedel. Den sammansatta effektvariablen av verifierade kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser [akut koronarsyndrom (ACS), transitorisk ischemisk attack (med röntgenverifierad infarkt), stroke eller kardiovaskulär och cerebrovaskulär död], var likartad för vildagliptin jämfört med kombinerade aktiva jämförelseläkemedel och placebo [Mantel-Haenszel risk ratio 0,84 (95 % konfidensintervall 0,63-1,12)]. Totalt sett rapporterade 99 av 8 956 patienter en händelse i vildagliptingruppen jämfört med 91 av 6 061 patienter i jämförelsegruppen.

Tabell 8 Viktigaste effektresultat för vildagliptin som getts som monoterapi i placebokontrollerade prövningar och i tilläggsstudier med kombinationsbehandling (primär effekt på ITT-population)

Monoterapi i placebokontrollerade studier	**Genomsnittligt utgångsvärde HbA_{1c} (%)**	**Genomsnittlig förändring vid vecka 24 av HbA_{1c} (%) jämfört med utgångsvärdet**	**Placebokorrigerad genomsnittlig förändring av HbA_{1c} (%) vid vecka 24 (95 %CI)**
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p<0,05 jämfört med placebo	
Tilläggs-/Kombinationsstudier			
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg om dagen + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg två gånger om dagen + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p<0,05 jämfört med placebo + jämförelseprodukt	

Pediatrisk population
Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för vildagliptin, för alla grupper av den pediatriska populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Efter peroral administrering vid fasta absorberas vildagliptin snabbt och maximala plasmakoncentrationer har observerats efter 1,7 timmar. Intag av föda fördröjer tiden till maximala plasmakoncentrationer något, till 2,5 timmar, men förändrar inte den totala exponeringen (AUC). Administrering av vildagliptin tillsammans med föda resulterade i minskat C_{max} (19 %). Förändringens storlek är dock inte kliniskt signifikant, och Galvus kan därför ges med eller utan föda. Den absoluta biotillgängligheten är 85 %.

Distribution
Vildagliptins plasmaproteinbindning är låg (9,3 %) och vildagliptin fördelas jämnt mellan plasma och röda blodkroppar. Vildagliptins genomsnittliga distributionsvolym vid steady state efter intravenös administrering (V_{ss}) är 71 liter, vilket tyder på extravaskulär distribution.

Metabolism
Metabolism är den främsta eliminationsvägen för vildagliptin hos människa och svarar för 69 % av dosen. Den främsta metaboliten (LAY 151) är farmakologiskt inaktiv och är cyanodelens hydrolysprodukt, svarar för 57 % av dosen, följt av glukuroniden (BQS867) och amidens hydrolysprodukter (4 % av dosen). *In vitro*-data på humana njurmikrosomer tyder på att njuren kan vara ett av de större organ som bidrar till hydrolysen av vildagliptin till dess inaktiva metabolit, LAY151. DPP-4 bidrar delvis till vildagliptins hydrolys, baserat på en *in vivo*-studie på råtta med DPP-4-brist. Vildagliptin metaboliseras inte av CYP 450-enzymer i någon kvantifierbar utsträckning. Således förväntas inte vildagliptins metaboliska clearance påverkas av samtidig behandling med läkemedel som hämmar och/eller inducerar CYP 450. *In vitro*-studier har visat att vildagliptin inte hämmar/inducerar CYP 450-enzymer. Vildagliptin torde därför inte påverka metaboliskt clearance för läkemedel som ges samtidigt och som metaboliseras av CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eller CYP 3A4/5.

Eliminering
Efter peroral administrering av [^{14}C] vildagliptin utsöndrades cirka 85 % av dosen i urin, och 15 % av dosen återfanns i feces. Efter peroral administrering utsöndrades 23 % av vildagliptindosen via njurarna som oförändrat läkemedel. Efter intravenös administrering på friska försökspersoner är vildagliptins totala plasma- och njurclearance 41 liter/timme respektive 13 liter/timme. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden är cirka 2 timmar efter intravenös administrering. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar efter peroral administrering.

Linjäritet/icke-linjäritet
Vildagliptins C_{max} och området under plasmakoncentrationerna kontra tidskurvorna (AUC) ökade på ett i huvudsak dosproportionerligt sätt över det terapeutiska dosområdet.

Egenskaper hos specifika grupper av patienterna
Kön
Inga kliniskt relevanta skillnader sågs i vildagliptins farmakokinetik mellan friska manliga och kvinnliga studiepatienter med stor spännvidd vad avser ålder och kroppsmasseindex (BMI). Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av kön.

Äldre
Hos friska äldre försökspersoner (≥70 år) ökade den totala exponeringen för vildagliptin (100 mg en gång om dagen) med 32 %, med en ökning av den maximala plasmakoncentrationen om 18 %, jämfört med unga friska försökspersoner (18-40 år). Dessa förändringar anses dock inte kliniskt relevanta. Vildagliptins hämning av DPP-4 påverkas inte av ålder.

Nedsatt leverfunktion
Effekten av försämrad leverfunktion på vildagliptins farmakokinetik har studerats på patienter med lätt, måttligt och gravt nedsatt leverfunktion, baserat på Child-Pugh-poäng (från 6 för lätt nedsatt till 12 för gravt nedsatt), jämfört med friska försökspersoner. Exponeringen för vildagliptin efter en engångsdos till patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion minskade (20 % respektive 8 %), medan exponeringen för vildagliptin hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion ökade med 22 %. Den maximala förändringen (ökning eller minskning) i exponeringen för vildagliptin är cirka 30 %, vilket inte anses kliniskt relevant. Det fanns ingen korrelation mellan leversjukdomens svårighetsgrad och förändringarna i exponeringen för vildagliptin.

Nedsatt njurfunktion
En flerdos, öppen studie genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av den lägre terapeutiska dosen av vildagliptin (50 mg en gång dagligen) hos patienter med olika grader av kronisk njurfunktionsnedsättning definierat med kreatininclearance (lätt: 50 till <80 ml/min, måttlig: 30 till <50 ml/min, grav: <30 ml/min) jämfört med normala friska försökspersoner.

AUC för vildagliptin ökade i genomsnitt 1,4-, 1,7- och 2-faldigt hos patienter med lätt, måttligt, respektive gravt nedsatt njurfunktion, jämfört med normala friska försökspersoner. AUC för metaboliterna LAY151 och BQS867 ökade i genomsnitt ca 1,5-, 3- och 7-faldigt hos patienter med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion. Begränsade data från patienter med terminal njursjukdom (ESRD) indikerar att exponeringen av vildagliptin är jämförbar med den hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. LAY151-koncentrationerna var ca 2-3-faldigt högre än hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Vildagliptin-nivåerna sänktes i begränsad omfattning vid hemodialys (3 % över en period på 3-4 timmar med hemodialys startad 4 timmar efter dosering).

Etnisk grupp
Begränsade data visar inte att ras har någon större påverkan på vildagliptins farmakokinetik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Intrakardiella fördröjningar i impulsöverledningen har observerats hos hund med en icke-effekt dosnivå (”no effect level”) på 15 mg/kg (7-faldigt högre exponering än hos människa baserat på C_{max}).

Ansamling av skummiga alveolära makrofager i lungan sågs hos råtta och mus. Icke-effekt dosnivån på råtta var 25 mg/kg (5-faldigt högre exponering än hos människa baserat på AUC) och på mus 750 mg/kg (142-faldigt högre exponering än hos människa).

Gastrointestinala symtom, särskilt mjuk avföring, slemmig avföring, diarré och, vid högre doser, blod i avföringen sågs hos hund. Icke-effekt dosnivån har inte fastställts.

Vildagliptin var inte mutagent i traditionella *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier.

En studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling som utförts på råtta har inte visat några tecken på försämring vad gäller fertilitet, reproduktion eller tidig embryonal utveckling på grund av vildagliptin. Embryofoetal toxicitet har utvärderats hos råtta och kanin. Ökad incidens av vågformade revben har observerats hos råtta i samband med reducerad kroppsvikt hos modern med en icke-effekt dosnivå på 75 mg/kg (10-faldigt högre exponering än hos människa). Minskad fostervikt och skeletala variationer, vilket tyder på fördröjning i utvecklingen, sågs hos kanin endast i samband med svår maternell toxicitet, med en icke-effekt dosnivå på 50 mg/kg gavs (9-faldigt högre exponering än hos människa). En pre- och postnatal utvecklingsstudie har utförts på råtta. Fynd har endast observerats i samband med maternell toxicitet vid ≥150 mg/kg och inkluderade en tillfällig minskning i kroppsvikten och reducerad motorisk aktivitet i F1-generationen.

En karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på råtta med perorala doser upp till 900 mg/kg (cirka 200 gånger högre exponering än hos människa med maximalt rekommenderad dos). Ingen ökad tumörförekomst sågs, som kunde hänföras till vildagliptin. En annan karcinogenicitetsstudie har utförts under 2 år på mus med perorala doser upp till 1 000 mg/kg. Ökad förekomst av adenokarcinom i bröst samt hemangiosarkom observerades, med icke-effekt dosnivåer på 500 mg/kg (59-faldigt högre exponering än hos människa) respektive 100 mg/kg (16-faldigt högre exponering än hos människa). Den ökade incidensen av dessa tumörer hos mus anses inte utgöra någon signifikant risk hos människa, baserat på: avsaknad av gentoxisk potential hos vildagliptin och dess huvudmetabolit, uppträdande av tumörer endast hos en art samt höga systemiska exponeringskvoter när tumörerna observerades.

I en 13-veckors toxikologistudie på cynomolgusapa har hudskador rapporterats vid doser ≥5 mg/kg/dag. Dessa var konsekvent lokaliserade till extremiteterna (händer, fötter, öron och svans). Vid en dos om 5 mg/kg/dag (ungefär motsvarande AUC-exponeringen hos människa vid en dos om 100 mg) observerades endast blåsor. Dessa var reversibla trots fortsatt behandling och förknippades inte med onormal histopatologi. Flagnande och avskalad hud, skorpor och sår på svansen med motsvarande histopatologiska förändringar observerades vid doser ≥20 mg/kg/dag (cirka 3 gånger högre AUC-exponering än hos människa vid en dos om 100 mg). Nekrotiska skador på svansen observerades vid ≥80 mg/kg/dag. Hudskadorna var inte reversibla under en återhämtningsperiod om 4 veckor hos apor som behandlats med 160 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos, vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) blister
Finns i förpackningar med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter och i multipelförpackningar med 336 (3 förpackningar med112) tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/414/001-010
EU/1/07/414/018

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 september 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- ***Riskhanteringsplan***

Innehavararen av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och –åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in var tredje år.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR MULTIPELFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedel för mer information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Galvus 50 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG (YTTERFÖRPACKNING FÖR HEL FÖRPACKNING INKLUSIVE ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedel för mer information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Multipelförpackning: 336 (3 förpackningar med 112) tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Galvus 50 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNING (UTAN ”BLUE BOX”)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos (se bipacksedel för mer information).

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

112 tabletter. Beståndsdel av en multipelförpackning. Ska ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Galvus 50 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Galvus 50 mg tabletter
vildagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Galvus 50 mg tabletter
Vildagliptin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:
1. Vad Galvus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Galvus
3. Hur du tar Galvus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Galvus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Galvus är och vad det används för

Den aktiva substansen för Galvus, vildagliptin, tillhör en grupp läkemedel som kallas ”perorala diabetesmedel”.

Galvus används vid behandling av vuxna patienter med typ 2-diabetes. Det används när sjukdomen inte kan regleras med endast kost och motion. Det hjälper till att reglera blodsockernivån. Läkaren kommer ordinera att Galvus tas antingen ensamt eller samtidigt med vissa andra diabetesläkemedel som du redan tar, om dessa inte har visat sig vara tillräckligt effektiva för att kontrollera diabetes.

Typ 2-diabetes utvecklas om kroppen inte producerar tillräckligt med insulin eller om det insulin som kroppen producerar inte fungerar tillfredsställande. Diabetes kan också utvecklas om kroppen producerar för mycket glukagon.

Insulin är en substans som hjälper till att sänka blodsockernivån, särskilt efter måltiderna. Glukagon är en substans som sätter igång sockerproduktionen i levern, vilket gör att blodsockernivån stiger. Båda dessa substanser produceras i bukspottkörteln.

Hur Galvus fungerar
Galvus verkar genom att få bukspottkörteln att producera mer insulin och mindre glukagon. Detta hjälper till att reglera blodsockernivån. Denna medicin har visats sänka blodsockret, vilket kan hjälpa till att förhindra komplikationer av din diabetes. Även om du nu börjar med medicinering mot din diabetes är det viktigt att du fortsätter att följa de kost- och/eller motionsföreskrifter som rekommenderats.

2. Vad du behöver veta innan du tar Galvus

Ta inte Galvus

- om du är allergisk mot vildagliptin eller något annat innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk mot vildagliptin eller något av övriga innehållsämnen i Galvus, ta inte detta läkemedel utan tala med läkare.

Varningar och försiktighet
Tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska innan du tar Galvus.

- om du har typ 1-diabetes (dvs din kropp producerar inte insulin) eller om du har ett tillstånd som kallas diabetesketoacidos.
- om du tar ett diabetesläkemedel känt som en sulfonureid (din läkare kan vilja sänka din dos av sulfonureiden när du tar den tillsammans med Galvus för att undvika ett lågt blodsocker [hypoglykemi]).
- om du har en måttlig eller allvarlig njursjukdom (du kommer behöva ta en lägre dos av Galvus).
- om du behandlas med dialys.
- om du har leversjukdom.
- om du lider av hjärtsvikt.
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.

Om du har tagit vildagliptin tidigare men blivit tvungen att sluta ta det på grund av leversjukdom, ska du inte ta detta läkemedel.

Hudåkommor är en vanlig komplikation hos diabetiker. Följ de rekommendationer du får av din läkare eller sjuksköterska för hud och fotvård. Var särskilt observant för att upptäcka nya blåsor eller sår när du tar Galvus. Om detta inträffar skall du genast kontakta din läkare.

Leverfunktionstest kommer att göras innan du påbörjar behandling med Galvus med tre månaders intervall under första året och periodvis därefter. Detta är för att så tidigt som möjligt upptäcka förhöjda leverenzymvärden.

Barn och ungdomar
Användning av Galvus till barn och ungdomar upp till 18 års ålder rekommenderas inte.

Andra läkemedel och Galvus
Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Läkaren kan vilja ändra din dos Galvus om du tar andra läkemedel som t.ex.:

- tiazider eller andra diuretika (även kallade vätskedrivande tabletter)
  kortikosteroider (används vanligen för att behandla inflammation)
- läkemedel mot sköldkörtelsjukdomar
- vissa läkemedel som påverkar nervsystemet.

Graviditet och amning
Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör inte använda Galvus under graviditet. Det är okänt om Galvus passerar över i bröstmjölk. Du bör inte använda Galvus om du ammar eller planerar att amma.

Körförmåga och användning av maskiner
Om du känner dig yr när du tar Galvus, kör inte bil och använd inte maskiner.

Galvus innehåller laktos
Galvus innehåller laktos (mjölksocker). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. Hur du tar Galvus

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta och när
Dosen Galvus varierar mellan olika personer beroende på deras sjukdomstillstånd. Läkaren kommer att tala om exakt hur många tabletter du ska ta av Galvus. Den maximala dagliga dosen är 100 mg.

Vanlig dos av Galvus är antingen:
- 50 mg dagligen, tas som en dos på morgonen om du tar Galvus med ett annat läkemedel som kallas sulfonureid.

- 100 mg dagligen, tas som 50 mg på morgonen och 50 mg på kvällen om du tar Galvus ensamt, med annan medicin kallad metformin eller en glitazon, i kombination med metformin och en sulfonureid, eller med insulin.

- 50 mg dagligen på morgonen om du har en måttlig eller allvarlig njursjukdom eller om du får dialys.

Hur du ska ta Galvus
- Svälj tabletterna hela tillsammans med lite vatten.

Hur länge du ska ta Galvus
- Ta Galvus varje dag och så länge som läkaren säger. Du kan behöva behandlas under en längre tid.
- Läkaren kommer att kontrollera dig regelbundet, för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har tagit för stor mängd av Galvus
Om du tar för många tabletter av Galvus, eller om någon annan har tagit ditt läkemedel, **kontakta genast läkare.** Du kan behöva läkartillsyn. Om du behöver träffa en läkare eller uppsöka sjukhus, ta med läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Galvus
Om du glömmer att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Ta sedan din nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, hoppa över den dos du missat. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar ta Galvus
Sluta inte att ta Galvus, såvida inte läkaren säger till dig det. Tala med läkare om du har några frågor om hur länge du ska ta detta läkemedel.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa symtom kräver omedelbar läkartillsyn:
Du skall sluta ta Galvus och omedelbart besöka läkare om du får någon av följande biverkningar:

- Angioödem (sällsynt: förekommer hos upp till 1 av 1,000 patienter): symtom inkluderar svullnad av ansikte, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, svårigheter att andas, plötslig uppkomst av utslag eller nässelfeber, vilka kan vara tecken på en reaktion som kallas ”angioödem”.
- Leversjukdom (hepatit) (sällsynt): symtom inkluderar gulfärgad hud och gulfärgade ögonvitor, illamående, minskad aptit eller mörkfärgad urin, vilka kan vara tecken på leversjukdom (hepatit).
- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) (ingen känd frekvens): Symtom inkluderar svår och ihållande smärta i buken, som kan nå bak till din rygg, liksom illamående och kräkningar.

Andra biverkningar
Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Galvus tillsammans med metformin:

- Vanliga (förekommer hos upp till 1av 10 patienter): Darrningar, huvudvärk, yrsel, illamående, lågt blodsocker
- Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 patienter): Trötthet

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Galvus tillsammans med en sulfonureid:

- Vanliga: Darrningar, huvudvärk, yrsel, svaghet, lågt blodsocker
- Mindre vanliga: Förstoppning
- Mycket sällsynta (förekommer hos upp till 1 av 10,000 patienter): Halsont, rinnande näsa

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Galvus tillsammans med en glitazon:

- Vanliga: Viktökning, svullna händer, anklar och fötter (ödem)
- Mindre vanliga: Huvudvärk, svaghet, lågt blodsocker

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Galvus som ensamt läkemedel:

- Vanliga: Yrsel
- Mindre vanliga: Huvudvärk, förstoppning, svullna händer, anklar och fötter (ödem), ledsmärta, lågt blodsocker
- Mycket sällsynta: Halsont, rinnande näsa, feber

Vissa patienter har upplevt följande biverkningar när de tar Galvus, metformin och en sulfonureid:

- Vanliga: Yrsel, skakningar, svaghet, lågt blodsocker, överdriven svettning

Vissa patienter har fått följande biverkningar när de tagit Galvus med insulin (med eller utan metformin):

- Vanliga: Huvudvärk, frossa, illamående, lågt blodsocker, halsbränna
- Mindre vanliga: Diarré, gasbildning

Efter att läkemedlet godkänts för försäljning har även följande biverkningar rapporterats:

- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data): Kliande hudutslag, inflammation i bukspottkörteln, lokaliserad avflagning av hud eller blåsor, muskelsmärta.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med din läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Galvus ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på tryckförpackningen och kartongen efter EXP/Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Använd inte Galvus om förpackningen är skadad eller om den visar tecken på förändring.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är vildagliptin.
  Varje tablett innehåller 50 mg vildagliptin.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat (typ A) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Galvus 50 mg tabletter är runda, vita till ljust gulaktiga och platta, präglade med ”NVR” på ena sidan och ”FB” på andra sidan.

Galvus 50 mg tabletter finns i förpackningar med 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eller 336 tabletter och i multipelförpackningar bestående av 3 förpackningar, varje förpackning innehåller 112 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Tillverkare
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Novartis Pharma Services Inc.
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
Novartis Pharma Services Inc.
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

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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

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

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

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats http://www.ema.europa.eu

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL ATT REKOMMENDERA ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för METFORMIN, VILDAGLIPTIN är CHMP:s slutsatser följande:

Under rapporteringsperioden resulterade samtidig behandling med vildagliptin och ACE-hämmare i något högre incidens av angioödem i vildagliptingruppen jämfört med jämförelsegruppen. Incidensen av angiödem hos patienter som inte samtidigt behandlades med ACE-hämmare var densamma i båda grupperna. Information om den ökade risken för angioödem hos patienter som tar ACE-hämmare och vildagliptin är känd och avspeglas redan delvis i produktinformationen (avsnitt 4.8). I linje med Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) bör detta även avspeglas i avsnitt 4.5 i produktresumén.

Med hänsyn till tillgängliga data rörande vildagliptin och vildagliptin /metformin anser PRAC att ändringar i produktinformationen är befogat.

CHMP instämmer med de vetenskapliga slutsatser som gjorts av PRAC.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för METFORMIN, VILDAGLIPTIN anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen (de aktiva substanserna) METFORMIN, VILDAGLIPTIN är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.