

PRILOG I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Galvus 50 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: svaka tableta sadrži 47,82 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Bijela do svijetložućkasta, okrugla (promjera 8 mm), ravna tableta sa zaobljenim rubovima. Na jednoj je strani utisnuta oznaka „NVR“, a na drugoj strani „FB“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vildagliptin je indiciran u liječenju šećerne bolesti tipa 2 u odraslih:

Kao monoterapija

- u bolesnika čija se bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja.

Kao dvojna oralna terapija u kombinaciji s

- metforminom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi metformina u monoterapiji,
- sulfonilurejom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos maksimalno podnošljivoj dozi sulfonilureje i za koje je metformin neprikladan zbog kontraindikacija ili nepodnošenja,
- tiazolidindionom, u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna i za koje je primjena tiazolidindiona prikladna.

Kao trojna oralna terapija u kombinaciji sa

- sulfonilurejom i metforminom u bolesnika u kojih je kontrola glikemije nedostatna usprkos dijeti i tjelovježbi uz dvojni terapiju ovim lijekovima.

Vildagliptin je također indiciran za uporabu u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina) kad prehrana i tjelovježba povrh stabilne doze inzulina ne omogućuju odgovarajuću kontrolu glikemije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Kada se primjenjuje kao monoterapija, u kombinaciji s metforminom, u kombinaciji s tiazolidindionom, u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom, ili u kombinaciji s inzulinom (sa ili bez metformina), preporučena dnevna doza vildagliptina je 100 mg, primijenjena kao jedna doza od 50 mg ujutro i jedna doza od 50 mg navečer.

Kada se primjenjuje u dvojnjoj kombinaciji sa sulfonilurejom, preporučena doza vildagliptina iznosi 50 mg jedanput na dan, a daje se ujutro. U ovoj populaciji bolesnika, doza od 100 mg vildagliptina na dan nije bila učinkovitija od doze od 50 mg vildagliptina jedanput na dan.

Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Ne preporučuju se doze veće od 100 mg.

Ako je bolesnik zaboravio uzeti dozu Galvusa, treba je uzeti čim se sjeti. U istom se danu ne smije uzeti dvostruka doza lijeka.

Nije ustanovljena sigurnost i djelotvornost vildagliptina kao trojne oralne terapije u kombinaciji s metforminom i tiazolidindionom.

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Starije osobe (≥65 godina)

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti također dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. U bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega ili u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti preporučena doza Galvusa je 50 mg jedanput na dan (vidjeti također dijelove 4.4, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Galvus se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem jetre, uključujući bolesnike u kojih su vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST) prije početka liječenja bile $>3x$ vrijednosti gornje granice normale (GGN) (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Galvus se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata (<18 godina). Sigurnost i djelotvornost Galvusa u djece i adolescenata (<18 godina) nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. (vidjeti također dio 5.1).

Način primjene

Peroralna primjena

Galvus se može uzimati uz obrok ili bez obroka (vidjeti također dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Galvus nije zamjena za inzulin u bolesnika koji trebaju inzulin. Galvus se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Oštećenje bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika u završnoj fazi bubrežne bolesti na hemodijalizi. Zbog toga se u tih bolesnika Galvus treba primjenjivati s oprezom (vidjeti također dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Galvus se ne smije primjenjivati u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, uključujući bolesnike u kojih su ALT ili AST prije početka liječenja bili >3x vrijednosti GGN (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2).

Praćenje jetrenih enzima

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a testovi jetrene funkcije su se vratili na normalu nakon prekida liječenja. Testove jetrene funkcije treba napraviti prije početka liječenja Galvusom kako bi se utvrdile početne vrijednosti. Jetrenu funkciju treba pratiti tijekom liječenja Galvusom u razmacima od tri mjeseca tijekom prve godine liječenja te povremeno nakon toga. Bolesnike u kojih se pojave povišene vrijednosti transaminaza treba pratiti provođenjem druge procjene jetrene funkcije s ciljem potvrđivanja nalaza te nakon toga kontrolirati čestim testovima jetrene funkcije sve dok se abnormalna(e) vrijednost(i) ne vrati(e) na normalu. Potraju li povišene vrijednosti AST-a ili ALT-a na razini 3x vrijednosti GGN-e ili većoj, preporučuje se prekinuti terapiju Galvusom.

U bolesnika koji razviju žuticu ili druge znakove koji upućuju na poremećaj jetrene funkcije treba prekinuti liječenje Galvusom.

Nakon prekida liječenja Galvusom i normalizacije testova jetrene funkcije ne smije se ponovno započeti primjena Galvusa.

Zatajivanje srca

Kliničko ispitivanje vildagliptina u bolesnika s NYHA funkcionalnom klasom I-III pokazalo je da liječenje vildagliptinom nije povezano s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg kongestivnog zatajenja srca (KZS) u usporedbi s placebom. Klinička iskustva u bolesnika s NYHA funkcionalnom klasom III liječenih vildagliptinom još uvijek su ograničena te se na temelju rezultata ne mogu donositi zaključci (vidjeti dio 5.1).

Ne postoji iskustvo s primjenom vildagliptina u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s IV. funkcijskim stupnjem prema NYHA pa se zbog toga primjena u tih bolesnika ne preporučuje.

Kožni poremećaji

U nekliničkim toksikološkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.3) zabilježene su kožne lezije, uključujući pojavu mjehurića i ulceracija na ekstremitetima majmuna. Iako u kliničkim ispitivanjima nije uočena povećana incidencija kožnih lezija, postojalo je ograničeno iskustvo u bolesnika s dijabetičkim komplikacijama na koži. Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet postoje izvješća o buloznim i ekfolijativnim kožnim lezijama. Zbog toga se, provodeći rutinsku skrb za dijabetičkog bolesnika, preporučuje praćenje kožnih poremećaja, kao što je pojava mjehurića ili ulceracija.

Akutni pankreatitis

Primjena vildagliptina bila je povezana s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnom simptomu akutnog pankreatitisa.

Ako postoji sumnja na pankreatitis, treba prestati uzimati vildagliptin; ako je akutni pankreatitis potvrđen, vildagliptin se ne smije ponovo uzimati. Potreban je oprez u bolesnika s anamnezom akutnog pankreatitisa

Hipoglikemija

Poznato je da sulfonilureje izazivaju hipoglikemiju. Bolesnici koji primaju vildagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom mogu biti izloženi riziku hipoglikemije. Stoga, niža doza sulfonilureje se može razmotriti kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vildagliptin ima nizak potencijal za interakcije s lijekovima s kojima se istodobno primjenjuje. S obzirom da vildagliptin nije supstrat enzima citrokroma P (CYP) 450 i ne inhibira niti inducira CYP 450 enzime, nije vjerojatno da će ući u interakciju s djelatnim tvarima koje su supstrati, inhibitori ili induktori tih enzima.

Kombinacija s pioglitazonom, metforminom i gliburidom

Rezultati ispitivanja provedenih s ovim oralnim antidijabeticima nisu pokazali klinički značajne farmakokinetičke interakcije.

Digoksin (Pgp supstrat), varfarin (CYP2C9 supstrat)

Klinička ispitivanja provedena na zdravim ispitanicima nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke interakcije. To, međutim, nije ustanovljeno u ciljnoj populaciji.

Kombinacija s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ili simvastatinom

Ispitivanja interakcija među lijekovima u zdravih ispitanika provedena su s amlodipinom, ramiprilom, valsartanom i simvastatinom. U ovim ispitivanjima nisu zapažene nikakve klinički značajne farmakokinetičke interakcije nakon istodobne primjene s vildagliptinom.

Kombinacija s ACE inhibitorima

Može postojati povećani rizik od angioedema u bolesnika koji istodobno uzimaju ACE inhibitore (vidjeti dio 4.8).

Kao i s drugim oralnim antidijabetičkim lijekovima, određene djelatne tvari, uključujući tijazide, kortikosteroide, lijekove za liječenje štitnjače te simpatomimetike, mogu smanjiti hipoglikemijski učinak vildagliptina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni vildagliptina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri visokim dozama (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude. Zbog nedovoljno podataka u ljudi, Galvus se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se vildagliptin u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su da se vildagliptin izlučuje u mlijeko. Galvus se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena nikakva ispitivanja o učinku Galvusa na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja o učincima na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Bolesnici koji osjete omaglicu kao nuspojavu trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti dobiveni su na ukupno 3784 bolesnika koji su bili izloženi vildagliptinu u dnevnoj dozi od 50 mg (jedanput na dan) ili 100 mg (50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan) u kontroliranim kliničkim ispitivanjima koja su trajala najmanje 12 tjedana. Od tih je bolesnika njih 2264 primalo vildagliptin kao monoterapiju, a njih 1520 je primalo vildagliptin u kombinaciji s drugim lijekom. 2682 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 100 mg na dan (ili 50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan), a 1102 bolesnika liječena su vildagliptinom u dozi od 50 mg jedanput na dan.

U ovim je ispitivanjima većina nuspojava bila blaga i prolazna te nije bilo potrebno prekidati liječenje. Nije utvrđena povezanost između nuspojava i dobi, etničke pripadnosti, trajanja izloženosti ili dnevne doze.

Rijetko su bili prijavljeni slučajevi poremećaja jetrene funkcije (uključujući hepatitis). U tim slučajevima bolesnici su općenito bili bez simptoma i kliničkih posljedica, a jetrena funkcija se vratila na normalu nakon prekida liječenja. U podacima iz kontroliranih ispitivanja monoterapije i ispitivanja lijeka kao dodatne terapije u trajanju do 24 tjedna incidencija povećanja ALT-a ili AST-a $\geq 3x$ GGN (klasificirano kao prisutnost u najmanje 2 uzastopna mjerenja ili na završnoj posjeti tijekom liječenja) bila je 0,2% za 50 mg vildagliptina jedanput dnevno, 0,3% za 50 mg vildagliptina dvaput dnevno i 0,2% za sve lijekove usporedbe. Ova povišenja transaminaza su općenito bila asimptomatska, neprogresivna i nisu bila povezana s kolestazom ili žuticom.

U bolesnika na vildagliptinu zabilježeni su rijetki slučajevi angioedema sa sličnom stopom kao u kontrolnim skupinama. Veći udio slučajeva je zabilježen kada se vildagliptin davao u kombinaciji s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitor). Većina je događaja bila blagog intenziteta i povukla se tijekom daljnjeg liječenja vildagliptinom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Galvus u dvostruko slijepim ispitivanjima kao monoterapiju i kao dodatnu terapiju navedene su niže za svaku indikaciju prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalost se definira kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Kombinacija s metforminom

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Galvusa na dan u kombinaciji s metforminom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=208)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Omaglica
Manje često	Umor
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Mučnina

Opis odabarnih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz metformin, niti u skupini na placebo uz metformin.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila česta u bolesnika koji su primali 100 mg vildagliptina na dan u kombinaciji s metforminom (1%) te manje česta u bolesnika koji su primali placebo uz metformin (0,4%). U dijelu bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 100 mg vildagliptina na dan dodano metforminu (+0,2 kg za vildagliptin odnosno -1,0 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala više od 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike kada je vildagliptin bio dodan metforminu.

Kombinacija sa sulfonilurejom

Tablica 2 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 50 mg Galvusa u kombinaciji sa sulfonilurejom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=170)

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Tremor
Često	Glavobolja
Često	Omaglica
Često	Astenija
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Konstipacija

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom 50 mg vildagliptina i sulfonilureje, ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava je bila 0,6% u skupini liječenoj sa 50 mg vildagliptina uz sulfonilureju, u odnosu na 0% u skupini placeba uz sulfonilureju.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila 1,2% kada je 50 mg vildagliptina jedanput na dan dodano glimepiridu, u odnosu na 0,6% za placebo uz glimepirid. U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada je 50 mg vildagliptina na dan dodano glimepiridu (-0,1 kg za vildagliptin odnosno -0,4 kg za placebo).

Kombinacija s tiazolidindionom

Tablica 3 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Galvusa na dan u kombinaciji s tiazolidindionom u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=158)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Povećanje tjelesne težine
Manje često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Manje često	Glavobolja
Manje često	Astenija
Krvožilni poremećaji	
Često	Periferni edem

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinacije 100 mg vildagliptina na dan i tiazolidindiona, nije zabilježeno povlačenje iz ispitivanja zbog nuspojava niti u skupini liječenoj sa 100 mg vildagliptina na dan uz tiazolidindion, niti u skupini koja je primala placebo uz tiazolidindion.

U kliničkim je ispitivanjima incidencija hipoglikemije bila manje česta u bolesnika koji su primali vildagliptin + pioglitazon (0,6%), ali je bila česta u bolesnika koji su primali placebo + pioglitazon (1,9%). U skupini bolesnika koji su primali vildagliptin nisu zabilježeni teški hipoglikemijski događaji.

U kliničkom ispitivanju kao dodatne terapije uz pioglitazon, apsolutno povećanje tjelesne težine s placeboom bilo je 1,4 kg, odnosno 2,7 kg sa 100 mg Galvusa na dan.

Incidencija perifernog edema bila je 7,0% kada je 100 mg vildagliptina na dan dodavano maksimalnoj dozi osnovne terapije pioglitazonom (45 mg jedanput na dan), u odnosu na 2,5% za samo osnovnu terapiju pioglitazonom.

Monoterapija

Tablica 4 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali 100 mg Galvusa na dan kao monoterapiju u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=1855)

Infekcije i infestacije	
Vrlo rijetko	Infekcija gornjih dišnih puteva
Vrlo rijetko	Nazofaringitis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica
Manje često	Glavobolja
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Periferni edem
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Konstipacija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Artralgija

Opis odabranih nuspojava

Osim toga, u kontroliranim kliničkim ispitivanjima monoterapije vildagliptinom ukupna incidencija povlačenja iz ispitivanja zbog nuspojava nije bila veća u bolesnika koji su liječeni vildagliptinom u dozama od 100 mg na dan (0,3%), u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (0,6%) ili lijekove usporedbe (0,5%).

U usporednim kontroliranim ispitivanjima monoterapije hipoglikemija je bila manje česta, a zabilježena je u 0,4% (7 od 1855) bolesnika liječenih sa 100 mg vildagliptina na dan, u odnosu na 0,2% (2 od 1082) bolesnika u skupinama liječenim aktivnim lijekom usporedbe ili placebo, pri čemu nisu zabilježeni ozbiljni ili teški događaji.

U kliničkim se ispitivanjima tjelesna težina nije mijenjala od početne vrijednosti kada se 100 mg vildagliptina na dan primjenjivalo kao monoterapija (-0,3 kg za vildagliptin odnosno -1,3 kg za placebo).

Klinička ispitivanja koja su trajala do 2 godine nisu pokazala dodatne sigurnosne signale ili nepredviđene rizike s vildagliptinom u monoterapiji.

Kombinacija s metforminom i sulfonilurejom

Tablica 5 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Galvus 50 mg dva puta na dan u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom (N=157)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Omaglica, tremor
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	
Često	Hiperhidroza
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Astenija

Opis odabranih nuspojava

Nije bilo povlačenja iz ispitivanja uslijed prijavljenih nuspojava u skupini koja je primala terapiju vildagliptinom + metforminom + glimepiridom u odnosu na 0,6% u skupini koja je primala terapiju placebo + metforminom + glimepiridom.

Incidencija hipoglikemije bila je česta u obje skupine ispitanika (5,1% u skupini koja je primala vildagliptin + metformin + glimepirid u odnosu na 1,9% u skupini koja je primala placebo + metformin + glimepirid). U skupini liječenoj vildagliptinom prijavljen je jedan ozbiljni hipoglikemijski događaj.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (+0,6 kg u skupini liječenoj vildagliptinom i -0,1 kg u skupini liječenoj placebom).

Kombinacija s inzulinom

Tablica 6 Nuspojave zabilježene u bolesnika koji su primali Galvus 100 mg na dan u kombinaciji s inzulinom (s ili bez metformina) u dvostruko slijepim ispitivanjima (N=371)

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Sniženje glukoze u krvi
Poremećaji živčanog sustava	
Često	Glavobolja, zimica
Poremećaj probavnog sustava	
Često	Mučnina, gastroezofagealna refluksna bolest
Manje često	Proljevanje, flatulencija

Opis odabranih nuspojava

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao vildagliptin 50 mg dvaput na dan u kombinaciji s inzulinom, sa ili bez istodobne terapije metforminom, ukupna incidencija prekida liječenja uslijed nuspojava bila je 0,3% u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini koja je primala placebo nije bilo prekida liječenja.

Incidencija hipoglikemije bila je slična u obje skupine ispitanika (14,0% u skupini na vildagliptinu u odnosu na 16,4% u skupini na placebo). Dva bolesnika prijavila su teške hipoglikemijske događaje u skupini liječenoj vildagliptinom, a 6 bolesnika u skupini liječenoj placebom.

Na kraju ispitivanja učinak na srednju vrijednost tjelesne težine bio je neutralan (promjena od +0,6 kg u odnosu na početnu vrijednost u skupini liječenoj vildagliptinom, dok u skupini liječenoj placebom nije bilo promjene težine).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Tablica 7 Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

Poremećaj probavnog sustava	
Nepoznato	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Hepatitis (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka) Poremećeni rezultati testova jetrene funkcije (reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mijalgija
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Urtikarija Eksfolijativne i bulozne kožne lezije, uključujući bulozni pemfigoid

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je za prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Informacije o predoziranju vildagliptinom su ograničene.

Simptomi

Informacije o mogućim simptomima predoziranja uzete su iz ispitivanja podnošljivosti povećanja doze u zdravih ispitanika koji su primali Galvus tijekom 10 dana. Pri dozi od 400 mg pojavila su se tri slučaja bolova u mišićima te pojedinačni slučajevi blage i prolazne parestezije, vrućice, edema i prolazno povećanje razina lipaze. Pri dozi od 600 mg u jednog je ispitanika došlo do edema stopala i šaka te porasta razina kreatin fosfokinaze (CPK), aspartat aminotransferaze (AST), C-reaktivnog proteina (CRP) i mioglobina. U druga je tri ispitanika došlo do edema stopala, s parestezijom u dva slučaja. Nakon ukidanja ispitivanog lijeka, svi su se simptomi i abnormalne laboratorijske vrijednosti povukli bez liječenja.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja preporučuje se suportivno liječenje. Vildagliptin se ne može ukloniti hemodijalizom. No, glavni se metabolit hidrolize (LAY 151) može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH02

Vildagliptin, pripadnik skupine stimulatora Langerhansovih otočića gušterače, jaki je i selektivni DPP-4 inhibitor.

Mehanizam djelovanja

Primjena vildagliptina rezultira brзом i potpunom inhibicijom aktivnosti DPP-4, koja dovodi do povišene endogene razine natašte i postprandijalno inkretinskih hormona GLP-1 (glukagonu sličan peptid 1) i GIP (inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi).

Farmakodinamički učinci

Povećanjem endogenih razina ovih inkretinskih hormona vildagliptin povećava osjetljivost beta stanica na glukozu, što rezultira poboljšanjem sekrecije inzulina koja ovisi o glukozi. Liječenje vildagliptinom u dozi od 50 do 100 mg na dan u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 značajno je poboljšalo markere funkcije beta stanica, uključujući HOMA- β (engl. *Homeostasis Model Assessment*- β), omjer proinzulina prema inzulinu i pokazatelje odgovora beta stanica na temelju često uzimanih uzoraka testa tolerancije hrane. U pojedinaca koji nisu dijabetičari (normalne vrijednosti glukoze), vildagliptin ne stimulira sekreciju inzulina, niti snižava razine glukoze.

Povišenjem razina endogenog GLP-1, vildagliptin također povećava osjetljivost alfa stanica na glukozu što rezultira prikladnijom sekrecijom glukagona s obzirom na koncentraciju glukoze.

Pojačani porast omjera inzulina/glukagona tijekom hiperglikemije uslijed povišenih razina inkretinskih hormona rezultira smanjenjem produkcije glukoze u jetri natašte i postprandijalno, što dovodi do smanjene glikemije.

Pri liječenju vildagliptinom nije zapažen poznati učinak odgođenog pražnjenja želuca uslijed povišene razine GLP-1.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvostruko slijepim placebo ili aktivno kontroliranim kliničkim ispitivanjima u trajanju više od 2 godine sudjelovalo je više od 15 000 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan u više od 9000 bolesnika u dnevnim dozama od 50 mg jedanput na dan, 50 mg dvaput na dan ili 100 mg jedanput na dan. Broj muškaraca i žena koji su dobivali vildagliptin u dozi od 50 mg jedanput na dan ili 100 mg na dan iznosio je više od 5000, odnosno više od 4000. Broj bolesnika koji su primali vildagliptin u dozi od 50 mg jedanput na dan ili 100 mg na dan, a koji su bili u dobi ≥ 65 godina, iznosio je više od 1900. U tim je ispitivanjima vildagliptin primjenjivan kao monoterapija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji još nisu primali lijekove za šećernu bolest, ili u kombinaciji u bolesnika u kojih nije bila postignuta odgovarajuća kontrola s drugim antidijabeticima.

Sveukupno, vildagliptin je poboljšao kontrolu glikemije kada je davan kao monoterapija, ili kada je primjenjivan u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom te tiazolidindionom, što je u ishodu ispitivanja izmjereno klinički značajnim smanjenjima vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti (vidjeti Tablicu 8).

U kliničkim je ispitivanjima stupanj redukcije HbA_{1c} s vildagliptinom bio veći u bolesnika s većom početnom vrijednosti HbA_{1c}.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je smanjio početnu HbA_{1c} vrijednost za -1% u usporedbi s -1,6% kod metformina (titriranog do 2 g/dan), pri čemu statistička ne-inferiornost nije postignuta. Bolesnici liječeni vildagliptinom prijavili su značajno niže incidencije gastrointestinalnih nuspojava u odnosu na one liječene metforminom.

U dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, vildagliptin (50 mg dvaput na dan) je uspoređivan s roziglitazonom (8 mg jedanput na dan). Srednje vrijednosti sniženja bile su -1,20% za vildagliptin i -1,48% za roziglitazon u bolesnika sa srednjom početnom vrijednošću HbA_{1c} od 8,7%. U bolesnika koji su primali roziglitazon došlo je do povećanja srednje vrijednosti tjelesne težine (+1,6 kg), dok oni koji su primali vildagliptin nisu dobili na tjelesnoj težini (-0,3 kg). Incidencija perifernog edema bila je niža u skupini koja je primala vildagliptin, nego u skupini koja je primala roziglitazon (2,1%, u odnosu na 4,1%).

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine, uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (do 320 mg/dan). Nakon dvije godine, srednje sniženje HbA_{1c} bilo je -0,5% za vildagliptin i -0,6% za gliklazid, uz srednju početnu vrijednost HbA_{1c} od 8,6%. Nije postignuta statistička neinferiornost. Vildagliptin je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (0,7%) nego gliklazid (1,7%).

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s pioglitazonom (30 mg jedanput na dan) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (srednja dnevna doza: 2020 mg). Srednja sniženja HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost od 8,4% bila su -0,9% uz dodatak vildagliptina metforminu i -1,0% uz dodatak pioglitazona metforminu. Srednja vrijednost dobitka na težini od +1,9 kg bila je zapažena u bolesnika koji su primali pioglitazon kao dodatak metforminu u usporedbi s +0,3 kg u onih bolesnika koji su primali vildagliptin kao dodatak metforminu.

U kliničkom ispitivanju koje je trajalo 2 godine uspoređivan je vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s glimepiridom (do 6 mg/dan – srednja doza nakon 2 godine: 4,6 mg) u bolesnika liječenih metforminom (srednja dnevna doza: 1894 mg). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,4% uz dodatak vildagliptina metforminu i -0,5% uz dodatak glimepirida metforminu, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 7,3%. Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je -0,2 kg u odnosu na +1,6 kg uz glimepirid. Incidencija hipoglikemije bila je značajno manja u skupini liječenih vildagliptinom (1,7%) nego u skupini liječenih glimepiridom (16,2%). Na ishodu ispitivanja (2 godine) HbA_{1c} je bio sličan početnim vrijednostima u obje skupine liječenih uz održane promjene tjelesne težine i razlike u hipoglikemiji.

U ispitivanju koje je trajalo 52 tjedna uspoređivao se vildagliptin (50 mg dva puta na dan) s gliklazidom (srednja dnevna doza: 229,5 mg) u bolesnika u kojih nije bila postignuta dovoljna kontrola metforminom (početna doza metformina od 1928 mg/dan). Nakon 1 godine srednje vrijednosti sniženja HbA_{1c} bila su -0,81% uz dodatak vildagliptina metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,4%) i -0,85% uz dodatak gliklazida metforminu (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,5%). Postignuta je statistički značajna ne-inferiornost (95% CI -0,11 – 0,20). Promjena tjelesne težine uz vildagliptin bila je +0,1 kg u usporedbi s dobitkom na težini od +1,4 kg uz gliklazid.

U ispitivanju koje je trajalo 24 tjedna ocijenjena je djelotvornost fiksne kombinacije doza vildagliptina i metformina (s postupnom titracijom doze do 50 mg/500 mg dva puta na dan ili 50 mg/1000 mg dva puta na dan) kao početne terapije u bolesnika koji do tada nisu primili lijekove za šećernu bolest. Kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/1000 mg dva puta na dan snizila je HbA_{1c} za -1,82%, kombinacija vildagliptin/metformin u dozi od 50 mg/500 mg dva puta na dan za -1,61%, metformin 1000 mg dva puta na dan za -1,36%, a vildagliptin 50 mg dva puta na dan za -1,09% od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,6%. Uočeno je veće sniženje HbA_{1c} u bolesnika s početnom vrijednosti $\geq 10,0\%$.

24-tjedno multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje bilo je provedeno kako bi se ocijenio učinak terapije vildagliptinom od 50 mg jedanput na dan u usporedbi s placebom, u 515 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i umjerenim oštećenjem bubrega (N=294) ili teškim oštećenjem bubrega (N=221). 68,8% odnosno 80,5% bolesnika s umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega bilo je liječeno inzulinom (srednja dnevna doza od 56 odnosno 51,6 jedinica) na početku. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika od -0,53%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,9%. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika od -0,56%) u odnosu na srednju početnu vrijednost od 7,7%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno je u 318 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji s metforminom (≥ 1500 mg na dan) i glimepiridom (≥ 4 mg na dan). Vildagliptin u kombinaciji s metforminom i glimepiridom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. Srednja vrijednost sniženja, prilagođena s obzirom na placebo, od početne srednje vrijednosti HbA_{1c} od 8,8% bilo je -0,76%.

24-tjedno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 449 bolesnika kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost primjene vildagliptina (50 mg dvaput na dan) u kombinaciji sa stabilnom dozom bazalnog ili predmiješanog inzulina (srednja dnevna doza od 41 jedinice) uz istodobnu primjenu metformina (N=276) ili bez istodobne primjene metformina (N=173). Vildagliptin u kombinaciji s inzulinom značajno je snizio HbA_{1c} u usporedbi s placebom. U sveukupnoj populaciji srednje sniženje, prilagođeno s obzirom na placebo, u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} 8,8% bilo je -0,72%. U podskupinama liječenim inzulinom sa ili bez istodobne primjene metformina srednje sniženje HbA_{1c}, prilagođeno s obzirom na placebo, bilo je -0,63% odnosno -0,84%. Incidencija hipoglikemije u ukupnoj populaciji bila je 8,4% u skupini liječenoj vildagliptinom odnosno 7,2% u skupini liječenoj placebom. U bolesnika koji su primali vildagliptin nije došlo do povećanja tjelesne težine (+0,2 kg), dok je u onih bolesnika koji su primali placebo došlo do smanjenja tjelesne težine (-0,7 kg).

U drugom 24-tjednom ispitivanju s bolesnicima s uznapredovalom šećernom bolešću tipa 2 u kojih terapijom inzulinom nije postignuta odgovarajuća kontrola (prosječna doza inzulina kratkog ili dugog djelovanja 80 IU/dan), srednje sniženje HbA_{1c} kad je vildagliptin (50 mg dvaput na dan) bio pridodan inzulinu bilo je statistički značajno veće nego kad je inzulinu bio pridodan placebo (0,5% u odnosu na 0,2%). Incidencija hipoglikemije bila je niža u skupini liječenoj vildagliptinom nego u skupini liječenoj placebom (22,9% u odnosu na 29,6%).

Multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 52 tjedna provedeno je u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kongestivnim zatajenjem srca (NYHA funkcionalna klasa I-III) da bi se ocijenio učinak vildagliptina 50 mg dvaput na dan (N=128) u usporedbi s placebom (N=126) na ejskijsku frakciju lijeve klijetke (eng. *left-ventricular ejection fraction*, LVEF). Vildagliptin nije bio povezan s promjenom u funkciji lijeve klijetke ili pogoršanjem već postojećeg KZS-a. Procijenjeni kardiovaskularni događaji bili su općenito uravnoteženi. Bilo je više srčanih događaja u bolesnika sa zatajenjem srca NYHA klase III liječenih vildagliptinom u usporedbi s placebom. Međutim, postojale su nejednakosti u početnom kardiovaskularnom riziku u korist placeba, a broj događaja bio je nizak, što onemogućuje čvrste zaključke. Vildagliptin je značajno smanjio HbA_{1c} u usporedbi s placebom (razlika 0,6%) od srednje početne vrijednosti od 7,8% nakon 16 tjedana. U podskupini s NYHA klasom III, smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s placebom bilo je manje (razlika 0,3%), ali taj je zaključak ograničen malim brojem bolesnika (n=44). Incidencija hipoglikemije u cjelokupnoj populaciji bila je 4,7% u skupini koja je primala vildagliptin i 5,6% u skupini koja je primala placebo.

Kardiovaskularni rizik

Provedena je meta-analiza neovisno i prospektivno utvrđenih kardiovaskularnih događaja iz 37 kliničkih ispitivanja faze III i IV s monoterapijom i kombiniranom terapijom, trajanja do više od 2 godine (srednja izloženost 50 tjedana za vildagliptin i 49 tjedana za komparatore) koja je pokazala da liječenje vildagliptinom nije bilo povezano s povećanjem kardiovaskularnog rizika u usporedbi s komparatorima. Kompozitna mjera ishoda utvrđenih velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja (engl. major adverse cardiovascular events, MACE), koja uključuje akutni infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularnu smrt, bila je slična za vildagliptin u usporedbi s kombiniranim aktivnim i placebo komparatorima [omjer rizika po Mantel-Haenszelovoj metodi (M-H RR) 0,82 (95% interval pouzdanosti 0,61-1,11)]. MACE se javio u 83 od 9599 (0,86%) bolesnika liječenih vildagliptinom i u 85 od 7102 (1,20%) bolesnika liječenih komparatorom. Ocjena svake pojedinačne MACE komponente pokazala je da nema povećanog rizika (sličan M-H RR). Potvrđeni događaji zatajenja srca, definirani kao zatajenje srca koje zahtijeva hospitalizaciju ili nova pojava zatajenja srca, bili su prijavljeni u 41 (0,43%) bolesnika liječenog vildagliptinom i 32 (0,45%) bolesnika liječenog komparatorom s M-H RR 1,08 (95% interval pouzdanosti 0,68-1,70).

Tablica 8 Ključni rezultati djelotvornosti vildagliptina u placebo kontroliranim ispitivanjima monoterapije i u ispitivanjima kombinirane terapije kao dodatak drugom lijeku (primarna djelotvornost u populaciji svih randomiziranih ispitanika)

Ispitivanja monoterapije kontrolirane placebom	Srednja početna vrijednost HbA_{1c} (%)	Srednja promjena od početne vrijednosti za HbA_{1c} (%) u 24. tjednu	Placebo korigirana srednja promjena vrijednosti HbA_{1c} (%) u 24. tjednu (95%CI)
Ispitivanje 2301: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Ispitivanje 2384: vildagliptin 50 mg dvaput na dan (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 za usporedbu naspram placeba			
Ispitivanja lijeka kao dodatne terapije/kombinacije lijekova			
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg na dan + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg dvaput na dan + metformin + glimepiridin (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p<0,05 za usporedbu naspram placebo + komparator			

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka vildagliptin u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene natašte vildagliptin se brzo apsorbira pri čemu su vršne koncentracije u plazmi zapažene nakon 1,7 sati. Hrana neznatno odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi na 2,5 sata, ali ne mijenja ukupnu izloženost (AUC). Primjena vildagliptina s hranom rezultira smanjenim C_{max} (19%). Međutim, stupanj promjene nije klinički značajan pa se Galvus može primjenjivati s hranom ili bez nje. Apsolutna bioraspodivnost je 85%.

Distribucija

Vežanje vildagliptina na proteine plazme je nisko (9,3%) i vildagliptin se jednako raspodjeljuje između plazme i eritrocita. Srednji volumen distribucije vildagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene (V_{ss}) je 71 litru, što upućuje na ekstravaskularnu raspodjelu.

Biotransformacija

Glavni put eliminacije vildagliptina u ljudi je metaboliziranje, na koje otpada 69% doze. Glavni metabolit (LAY 151) je farmakološki neaktivan i produkt je hidrolize cijano dijela molekule, na što otpada 57% doze, nakon čega slijedi glukuronid (BQS867) i produkt hidrolize amida (4% doze). In vitro podaci na humanim bubrežnim mikrosomima navode na zaključak da bubrežni metaboliti mogu biti jedan od glavnih organa koji doprinosi hidrolizi vildagliptina u njegov glavni neaktivni metabolit, LAY151. Na osnovu *in vivo* ispitivanja u kojem su korišteni štakori s manjkom DPP-4 otkriveno je da DPP-4 djelomično doprinosi hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira enzimima CYP 450 do bilo kojeg mjerljivog opsega. Zbog toga se ne očekuje da na metabolički klirens vildagliptina utječe istodobna primjena lijekova koji su inhibitori i/ili induktori CYP 450. Studije *in vitro* pokazale su da vildagliptin ne inhibira/inducira CYP 450 enzime. Zbog toga nije vjerojatno da će vildagliptin utjecati na metabolički klirens istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ili CYP 3A4/5.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene [¹⁴C] vildagliptina oko 85% doze se izlučuje u mokraću, a 15% doze pronađeno je u stolici. Nakon peroralne primjene 23% doze izlučuje se putem bubrega kao nepromijenjeni vildagliptin. Nakon intravenske primjene u zdravih ispitanika ukupni plazmatski i bubrežni klirens vildagliptina je 41, odnosno 13 l/h. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije nakon intravenske primjene iznosi oko 2 sata. Poluvrijeme eliminacije nakon peroralne primjene iznosi oko 3 sata.

Linearnost/nelinearnost

C_{max} vildagliptina i površina ispod krivulja koncentracija - vrijeme (AUC) povećali su se približno proporcionalno dozi unutar terapijskog raspona doza.

Svojstva u posebnim skupinama bolesnika

Spol

U farmakokinetici vildagliptina nisu zapažene klinički značajne razlike između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola unutar širokog raspona dobi i indeksa tjelesne mase (BMI). Spol ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Starije osobe

U zdravih starijih ispitanika (≥ 70 godina) ukupna izloženost vildagliptinu (100 mg jedanput na dan) bila je povećana za 32%, uz 18%-tni porast vršne koncentracije u plazmi u usporedbi s mladim zdravim ispitanicima (18-40 godina). Ove se promjene, međutim, ne smatraju klinički značajnim. Dob ne utječe na inhibiciju DPP-4 vildagliptinom.

Oštećenje jetre

Učinak oštećene jetrene funkcije na farmakokinetiku vildagliptina ispitan je u bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji (u rasponu od 6 za blagi do 12 za teški oblik) u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Izloženost vildagliptinu nakon jednokratne doze u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre bila je smanjena (20%, odnosno 8%), dok je izloženost vildagliptinu u bolesnika s teškim oštećenjem bila povećana za 22%. Maksimalna promjena (porast ili smanjenje) izloženosti vildagliptinu iznosi ~30%, što se ne smatra klinički značajnim. Između težine bolesti jetre i promjena u izloženosti vildagliptinu nije bilo korelacije.

Oštećenje bubrega

Otvoreno ispitivanje s višestrukim dozama bilo je provedeno kako bi se ocijenila farmakokinetika niže terapijske doze vildagliptina (50 mg jedanput na dan) u bolesnika s različitim stupnjevima kroničnog oštećenja bubrega definiranog klirensom kreatinina (blago: 50 do <80 ml/min, umjereno: 30 do <50 ml/min i teško: <30 ml/min) u usporedbi s normalnim zdravim kontrolnim ispitanicima.

AUC vildagliptina povećao se u prosjeku 1,4; 1,7 odnosno 2 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega, u usporedbi s normalnim zdravim ispitanicima. AUC metabolita LAY151 i BQS867 povećao se u prosjeku oko 1,5; 3 odnosno 7 puta u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem bubrega. Ograničeni podaci dobiveni od bolesnika koji su u završnoj fazi bubrežne bolesti upućuju da je izloženost vildagliptinu slična onoj u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Koncentracije LAY151 bile su otprilike 2-3 puta više nego u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Vildagliptin je bio uklonjen hemodijalizom u ograničenoj mjeri (3% tijekom hemodijalize u trajanju od 3-4 sata, a koja je počela 4 sata nakon doziranja).

Etnička skupina

Ograničeni podaci navode na zaključak da rasa nema nikakav značajniji utjecaj na farmakokinetiku vildagliptina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zastoji intrakardijalnog provođenja impulsa zapaženi su u pasa, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 15 mg/kg (7-struka izloženost u ljudi na temelju C_{max}).

U štakora i miševa zapaženo je nakupljanje pjenastih alveolarnih makrofaga u plućima. U štakora je doza bez učinka bila 25 mg/kg (5-struka izloženost u ljudi na temelju AUC-a), a u miševa 750 mg/kg (142-struka izloženost u ljudi).

Gastrointestinalni simptomi, osobito mekana stolica, sluzava stolica, proljev i pri višim dozama, krv u stolici zapaženi su u pasa. Nije ustanovljena doza koja ne izaziva učinak.

U konvencionalnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti vildagliptin nije bio mutagen.

Ispitivanje plodnosti i ranog embrionalnog razvoja u štakora nije pokazalo da dolazi do oštećenja plodnosti, reproduktivne sposobnosti ili ranog embrionalnog razvoja zbog vildagliptina. Embrio-fetalna toksičnost je ispitivana u štakora i kunića. Povećana incidencija valovitih rebra zapažena je u štakora, a povezana je sa smanjenim parametrima tjelesne težine majke, pri čemu doza koja ne izaziva učinak iznosi 75 mg/kg (10-struka izloženost u ljudi). U kunića su smanjena težina fetusa i promjene na skeletu, koje upućuju na zastoje u razvoju, bile zapažene samo u prisutnosti teške toksičnosti po majku, pri čemu doza bez učinka iznosi 50 mg/kg (9-struka izloženost u ljudi). Na štakorima je provedena studija prenatalnog i postnatalnog razvoja. Učinci su zapaženi samo u vezi s toksičnošću po majku pri ≥ 150 mg/kg, a uključivali su prolazno smanjenje tjelesne težine i smanjenu motoričku aktivnost u generaciji F1.

Dvogodišnje ispitivanje kancerogenosti provedeno je na štakorima s oralnim dozama do 900 mg/kg (oko 200 puta veća izloženost od izloženosti u ljudi pri maksimalno preporučenoj dozi). Nisu zapažena povećanja incidencije tumora koja bi se mogla pripisati vildagliptinu. Druga je dvogodišnja studija kancerogenosti provedena na miševima s oralnim dozama do 1000 mg/kg. Zapažena je povećana incidencija adenokarcinoma dojke, pri čemu doza bez učinka iznosi 500 mg/kg (59-struka izloženost u ljudi) i hemangiosarkoma, pri čemu doza bez učinka iznosi 100 mg/kg (16-struka izloženost u ljudi). Smatra se da povećana incidencija tih tumora u miševa ne predstavlja značajan rizik za ljude na temelju nepostojanja genotoksičnosti vildagliptina i njegovog glavnog metabolita, zbog pojave tumora samo u jedne vrste te velikih omjera sustavne izloženosti kod kojih su tumori zapaženi.

U toksikološkom ispitivanju u trajanju od 13 tjedana u cynomolgus majmuna zabilježene su kožne lezije pri dozama ≥ 5 mg/kg/dan. Bile su dosljedno smještene na ekstremitetima (šake, stopala, uši i rep). Pri dozi od 5 mg/kg/dan (otprilike odgovara AUC izloženosti u ljudi pri dozi od 100 mg), zapaženi su samo mjehurići. Oni su bili reverzibilni unatoč nastavljenom liječenju te nisu bili povezani s histopatološkim abnormalnostima. Ljuskanje kože, ljuštenje kože, kraste i rane na repu s histopatološkim promjenama koje su bile s time povezane, zabilježene su kod doza ≥ 20 mg/kg/dan (približno 3-struka AUC izloženost u ljudi pri dozi od 100 mg). Nekrotične lezije repa zapažene su pri dozi ≥ 80 mg/kg/dan. Kožne lezije nisu bile reverzibilne u majmuna liječenih dozom od 160 mg/kg/dan tijekom 4-tjednog razdoblja oporavka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza, bezvodna
celuloza, mikrokristalična
natrijev škroboglikolat (vrste A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/Aluminij (PA/Al/PVC//Al) blister
Dostupno u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ili 336 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 336 (3 pakiranja od 112) tableta.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. rujna 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. srpnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimalizacije rizika).

Ažurirani RMP treba se dostaviti svake tri godine.

PRILOG III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA JEDINIČNO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Galvus 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)

1. NAZIV LIJEKA

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

Višestruko pakiranje: 336 (3 pakiranja od 112) tableta.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/414/018 336 tableta (3 pakiranja od 112)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Galvus 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
MEĐUPAKIRANJE VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

1. NAZIV LIJEKA

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu (vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

112 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja. Ne prodaje se zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/414/018 336 tableta (3 pakiranja od 112)

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Galvus 50 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Galvus 50 mg tablete vildagliptin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Galvus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Galvus
3. Kako uzimati Galvus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Galvus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Galvus i za što se koristi

Djelatna tvar Galvusa, vildagliptin, pripada skupini lijekova koji se nazivaju „oralni antidiijabetici“.

Galvus se primjenjuje za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Primjenjuje se kada se šećerna bolest ne može kontrolirati samo dijetom i tjelovježbom. Pomaže u kontroliranju razine šećera u krvi. Liječnik će Vam propisati Galvus bilo kao monoterapiju ili u kombinaciji s nekim drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti koje već uzimate ako se ti drugi lijekovi nisu pokazali dostatno djelotvornima u kontroli šećerne bolesti.

Šećerna bolest tipa 2 razvija se ako tijelo ne stvara dovoljno inzulina ili ako inzulin što ga stvara tijelo ne radi onako kako bi trebao. Bolest se također može razviti ako tijelo stvara previše glukagona.

Inzulin je tvar koja pomaže u snižavanju razine šećera u krvi, osobito poslije obroka. Glukagon je tvar koja potiče stvaranje šećera u jetri, što uzrokuje porast razine šećera u krvi. Obje te tvari stvara gušterača.

Kako Galvus djeluje

Galvus djeluje tako da gušterača stvara više inzulina, a manje glukagona. To pomaže u kontroliranju razine šećera u krvi. Pokazalo se da ovaj lijek smanjuje razinu šećera u krvi, što bi moglo pomoći u sprečavanju komplikacija uzrokovanih šećernom bolešću. Iako sada počinjete uzimati lijek za svoju šećernu bolest, važno je da se nastavite pridržavati prehrane i/ili fizičke aktivnosti koja Vam je preporučena.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Galvus

Nemojte uzimati Galvus:

- ako ste alergični na vildagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični na vildagliptin ili bilo koji od ostalih sastojaka Galvusa, nemojte uzeti ovaj lijek i porazgovarajte sa svojim liječnikom.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Galvus

- ako imate šećernu bolest tipa 1 (odnosno Vaše tijelo ne stvara inzulin) ili ako imate stanje koje se zove dijabetička ketoacidoza.
- ako uzimate lijek protiv šećerne bolesti iz skupine sulfonilureja (kako bi se izbjegle niske vrijednosti glukoze u krvi [hipoglikemija], Vaš će Vam liječnik možda smanjiti dozu sulfonilureje kad je uzimate zajedno s Galvusom).
- ako imate umjerenu do tešku bolest bubrega (trebat ćete uzeti nižu dozu Galvusa).
- ako ste na dijalizi.
- ako imate bolest jetre.
- ako bolujete od zatajivanja srca.
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Ako ste prethodno uzimali vildagliptin, ali ste ga morali prestati uzimati zbog jetrene bolesti, ne smijete uzimati ovaj lijek.

Česta komplikacija šećerne bolesti su dijabetičke kožne lezije. Savjetuje Vam se da se pridržavate preporuka za njegu kože i stopala koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra. Također Vam se savjetuje da posvetite posebnu pozornost novoj pojavi mjehurića ili čireva dok uzimate Galvus. Ako se oni pojave, trebate se odmah obratiti liječniku.

Testovi jetrene funkcije će se napraviti prije početka liječenja Galvusom, potom tijekom prve godine u razmacima od tri mjeseca te poslije toga periodički. Razlog tome je nastojanje da se znakovi povišenih vrijednosti jetrenih enzima uoče što je moguće ranije.

Djeca i adolescenti

Galvus se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Galvus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Liječnik će Vam možda željeti promijeniti dozu Galvusa ako uzimate druge lijekove kao što su:

- tijazidi ili drugi diuretici (također se zovu tablete za vodu)
- kortikosteroidi (općenito se koriste za liječenje upale)
- lijekovi za liječenje štitnjače
- određeni lijekovi koji utječu na živčani sustav.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne smijete uzimati Galvus tijekom trudnoće. Nije poznato prelazi li Galvus u majčino mlijeko. Ako dojite, ili planirate dojeti, ne smijete uzimati Galvus.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjećate omaglicu dok uzimate Galvus, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

Galvus sadrži laktozu

Galvus sadrži laktozu (mliječni šećer). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Galvus sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Galvus

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko uzeti i kada

Količina Galvusa koju ljudi moraju uzimati ovisi o njihovu stanju. Liječnik će Vam reći točno koliko tableta Galvusa trebate uzimati. Maksimalna dnevna doza je 100 mg.

Uobičajena doza Galvusa iznosi ili:

- 50 mg na dan, što se uzima kao jedna doza ujutro ako uzimate Galvus s drugim lijekom koji se zove sulfonilureja.
- 100 na dan, što se uzima kao doza od 50 mg ujutro i 50 mg navečer ako uzimate Galvus sam ili s drugim lijekom koji se zove metformin ili glitazon, u kombinaciji s metforminom i sulfonilurejom ili inzulinom.
- 50 mg na dan, ujutro, ako imate umjerenu ili tešku bolest bubrega ili ako ste na dijalizi.

Kada i kako uzimati Galvus

- Tablete progutajte cijele s malo vode.

Koliko dugo uzimati Galvus

- Galvus uzimajte svaki dan onoliko dugo koliko Vam liječnik kaže. Ovu terapiju ćete možda morati uzimati kroz duže vremensko razdoblje.
- Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi utvrdio ima li liječenje željeni učinak.

Ako uzmete više Galvusa nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta Galvusa, ili ako je netko drugi uzeo Vaš lijek, **odmah se javite svom liječniku**. Možda će biti potrebna medicinska pomoć. Ako trebate otići liječniku ili u bolnicu, pakovanje ponesite sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Galvus

Ako ste zaboravili uzeti dozu ovoga lijeka, uzmite ju čim se sjetite. Nakon toga sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako je uskoro vrijeme za Vašu sljedeću dozu, preskočite dozu koju ste propustili uzeti. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

Ako prestanete uzimati Galvus

Nemojte prestati uzimati Galvus osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako imate pitanja o tome koliko dugo trebate uzimati ovaj lijek, obratite se liječniku.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć:

Prestanite uzimati Galvus i odmah otiđite svom liječniku ako osjetite sljedeće nuspojave:

- Angioedem (rijetko: mogu se javiti u do 1 in 1000 osoba): simptomi uključuju otečeno lice, jezik ili grlo, otežano gutanje, otežano disanje, iznenadno izbijanje osipa ili koprivnjače, što može upućivati na reakciju zvanu „angioedem“.
- Bolest jetre (hepatitis) (rijetko): simptomi uključuju žutu boju kože i očiju, mučninu, gubitak apetita ili tamno obojenu mokraću, što može upućivati na bolest jetre (hepatitis).
- Upala gušterače (pankreatitis) (učestalost nepoznata): simptomi uključuju jaku i upornu bol u truhu (područje trbuha), koja bi se mogla proširiti do leđa te mučninu i povraćanje.

Ostale nuspojave

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Galvus i metformin:

- Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): drhtanje, glavobolja, omaglica, mučnina, niska razina glukoze u krvi
- Manje često (mogu se javiti u 1 na 100 osoba): umor

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Galvus i sulfonilureju:

- Često: drhtanje, glavobolja, omaglica, slabost, niska razina glukoze u krvi
- Manje često: zatvor
- Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): grlobolja, curenje iz nosa

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Galvus i glitazon:

- Često: porast tjelesne težine, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem)
- Manje često: glavobolja, slabost, niska razina glukoze u krvi

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali samo Galvus:

- Često: omaglica
- Manje često: glavobolja, zatvor, otečene šake, gležnjevi ili stopala (edem), bol u zglobovima, niska razina glukoze u krvi
- Vrlo rijetko: grlobolja, curenje iz nosa, vrućica

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Galvus, metformin i sulfonilureju:

- Često: omaglica, tremor, slabost, niska razina glukoze u krvi, pojačano znojenje

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave kada su uzimali Galvus i inzulin (sa ili bez metformina):

- Često: glavobolja, zimica, mučnina, niska razina glukoze u krvi, žgaravica
- Manje često: proljev, nadutost

Nakon što je lijek stavljen u promet, prijavljene su i sljedeće nuspojave:

- Učestalost nije poznata (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka): osip koji svrbi, upala gušterače, lokalizirano ljuštenje kože ili mjehurići, bol u mišiću.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Galvus

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Galvus se ne smije upotrijebiti ako je kutija oštećena ili postoje vidljivi znakovi otvaranja.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Galvus sadrži

- Djelatna stvar je vildagliptin.
Jedna tableta sadrži 50 mg vildagliptina.
- Drugi sastojci su bezvodna laktoza, mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat (vrste A) i magnezijev stearat.

Kako Galvus izgleda i sadržaj pakiranja

Galvus 50 mg tablete su okrugle, bijele do svijetložućkaste i ravne, s oznakom „NVR“ na jednoj strani i „FB“ na drugoj strani.

Galvus 50 mg tablete su dostupne u pakiranjima koja sadrže 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ili 336 tableta i u višestrukim pakiranjima koja sadrže 3 kutije, a svaka sadrži 112 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.