

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Galvus 50 mg töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hver tafla inniheldur 47,82 mg af laktósu (vatnsfrírri).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Tafla.

Hvít eða fölgul, kringlótt (8 mm í þvermál), flöt tafla með sniðbrún. Í aðra hliðina er greypt „NVR“ og í hina hliðina „FB“.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Vildagliptin er ætlað sem viðbót við mataræði og hreyfingu til að bæta blóðsykursstjórnun hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2:

- sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum þar sem metformin á ekki við vegna frábendinga eða óþols.
- samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við sykursýki, þar með talið insúlíni, þegar þau veita ekki viðunandi blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 varðandi fyrirliggjandi upplýsingar um mismunandi samsetningar).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

#### Fullorðnir

Þegar Galvus er notað sem einlyfjameðferð, með metformini, með thiazolidindioni, með metformini og sulfonylurealyfi, eða með insúlíni (með eða án metformins), er ráðlagður skammtur af vildagliptini 100 mg, gefið sem einn 50 mg skammtur að morgni og einn 50 mg skammtur að kvöldi.

Við notkun í tveggja lyfja meðferð með sulfonylurealyfi er ráðlagður skammtur af vildagliptini 50 mg einu sinni á sólarhring, að morgni. Hjá þessum sjúklingahópi hafði vildagliptin, 100 mg á sólarhring, ekki meiri verkun en 50 mg af vildagliptini einu sinni á sólarhring.

Við notkun samhliða sulfonylurealyfi, skal íhuga að minnka skammt af sulfonylurealyfinu til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri.

Ekki er mælt með stærri skömmtum en 100 mg.

Ef gleymist að taka skammt af Galvus skal taka skammtinn um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ekki má taka tvöfaldan skammt sama dag.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun vildagliptins í þriggja lyfja meðferð til inntöku, ásamt metformini og lyfi af flokki thiazolidindionlyfja.

### Aðrar upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa

#### *Aldraðir ( $\geq 65$ ára)*

Aðlögun skammta er ekki nauðsynleg hjá öldruðum sjúklingum (sjá einnig kafla 5.1 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínin úthreinsun  $\geq 50$  ml/mín.). Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi er ráðlagður skammtur af Galvus 50 mg einu sinni á sólarhring (sjá einnig kafla 4.4, 5.1 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni alanín aminotransferasa (ALAT) eða aspartat aminotransferasa (ASAT)  $> 3x$  eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá einnig kafla 4.4 og 5.2).

#### *Börn*

Ekki er mælt með notkun Galvus fyrir börn og unglunga ( $< 18$  ára). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Galvus hjá börnum og unglungum ( $< 18$  ára). Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá einnig kafla 5.1).

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Galvus má taka með eða án máltíðar (sjá einnig kafla 5.2).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Almennt

Galvus kemur ekki í stað insúlíns hjá sjúklingum sem þurfa insúlín. Galvus á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1, eða til meðferðar á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

### Skert nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla er fyrir hendi hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem eru í blóðskilun. Því skal gæta varúðar við notkun Galvus hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Ekki má nota Galvus hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar með talið sjúklingum með þéttni ALAT eða ASAT  $> 3x$  eðlileg efri mörk fyrir meðferð (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2).

## Eftirlit með lifrarentímum

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Gera skal rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð með Galvus er hafin til þess að finna grunnildi sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Galvus stendur, á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Hjá sjúklingum sem hafa hækkuð transaminasagildi skal staðfesta niðurstöðurnar með því að endurtaka rannsóknir á lifrarstarfsemi og eftir það skal gera tíðar rannsóknir á lifrarstarfsemi þar til gildin verða aftur innan eðlilegra marka. Ef hækkun á ASAT eða ALAT sem nemur þreföldum eðlilegum efri mörkum eða meira er viðvarandi, er mælt með því að hætta meðferð með Galvus.

Hjá sjúklingum sem fá gulu eða önnur einkenni sem benda til truflunar á lifrarstarfsemi skal hætta meðferð með Galvus.

Eftir að meðferð með Galvus hefur verið hætt og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi eru orðnar eðlilegar, skal ekki hefja aftur meðferð með Galvus.

## Hjartabilun

Í klínískri rannsókn á vildagliptini hjá sjúklingum í NYHA (New York Heart Association) flokki I-III kom fram að meðferð með vildagliptini tengdist ekki breytingum á starfsemi vinstri slegils eða versnun á hjartabilun sem var til staðar, samanborið við lyfleysu. Klínísk reynsla hjá sjúklingum í NYHA flokki III á meðferð með vildagliptini er enn takmörkuð og niðurstöðurnar ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Engin reynsla er af notkun vildagliptins í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum í NYHA flokki IV og því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim sjúklingum.

## Húðkvillar

Greint hefur verið frá húðvandamálum, m.a. blöðrum og sáramyndunum á útlimum apa í forklínískum eiturefnafræðilegum rannsóknum (sjá kafla 5.3). Þó að tíðni húðvandamála hafi ekki verið aukin í klínískum rannsóknum var takmörkuð reynsla fyrir hendi hjá sjúklingum með fylgikvilla í húð vegna sykursýki. Ennfremur hefur verið greint frá sárum með blöðrum og flagnandi húð eftir markaðssetningu lyfsins. Því er mælt með því að fylgst sé með húðvandamálum s.s. blöðrumyndun og sáramyndun í hefðbundnu eftirliti með sykursýkisjúklingum.

## Bráð brisbólga

Notkun vildagliptins hefur verið tengd við aukna hættu á bráðri brisbólgu. Upplýsa skal sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu.

Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með vildagliptini. Ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með vildagliptini að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um bráða brisbólgu.

## Of lágur blóðsykur

Vitað er að sulfonylurealyf geta valdið of lágum blóðsykri. Sjúklingar á meðferð með vildagliptini ásamt sulfonylurealyfi geta verið í hættu á að fá of lágan blóðsykur. Því skal hafa í huga að minnka skammt sulfonylurealyfs til að draga úr hættu á of lágum blóðsykri.

## Hjálparefni

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Vildagliptin hefur litla tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf sem gefin eru samhliða. Þar sem vildagliptin er ekki hvarfefni fyrir cytókróm P (CYP) 450 ensímið og hindrar hvorki né hvetur CYP 450 ensím, er ekki líklegt að það hafi milliverkanir við virk efni sem eru hvarfefni, hemlar eða hvatar þessara ensíma.

#### Samhliða meðferð með pioglitazoni, metformini og glyburídi

Niðurstöður rannsókna sem gerðar voru á þessum sykursýkilyfjum til inntöku hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa.

#### Digoxin (Pgp hvarfefni), warfarin (CYP2C9 hvarfefni)

Klínískar rannsóknir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hafa ekki sýnt neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa. Hins vegar hefur þetta ekki verið staðfest hjá markhópnum.

#### Samhliða meðferð með amlodipini, ramipríli, valsartani eða simvastatíni

Rannsóknir á milliverkunum við amlodipin, ramipril, valsartan og simvastatin voru gerðar hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Í þessum rannsóknum komu ekki fram neinar milliverkanir af klínískri þýðingu m.t.t. lyfjahvarfa eftir gjöf samtímis vildagliptini.

#### Samhliðameðferð með ACE-hemlum

Aukin hættu getur verið á ofnæmisþjúg hjá sjúklingum á samhliðameðferð með ACE-hemlum (sjá kafla 4.8).

Eins og á við um önnur sykursýkilyf til inntöku geta tiltekin virk efni dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum vildagliptins, s.s. tíazíð, barksterar, skjaldkirtilslyf og adrenvirk lyf.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun vildagliptins á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun við stóra skammta (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Þar sem engar rannsóknaniðurstöður um menn eru fyrirbyggjandi, er meðganga frábending við notkun Galvus.

#### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort vildagliptin skilst út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt útskilnað vildagliptins í mjólk. Galvus ætti ekki að nota meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif Galvus á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Sjúklingar sem finna fyrir aukaverkun eins og sundli ættu að forðast að aka farartækjum eða nota vélar.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á upplýsingum um öryggi

Upplýsingar um öryggi voru fengnar frá alls 3.784 sjúklingum sem fengu vildagliptin á hverjum degi, 50 mg (einu sinni á sólarhring) eða 100 mg (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 100 mg einu sinni á sólarhring), í samanburðarrannsóknum sem stóðu í a.m.k. 12 vikur. Af þessum sjúklingum fengu 2.264 sjúklingar vildagliptin eitt sér og 1.520 sjúklingar fengu vildagliptin samhliða öðru lyfi. 2.682 sjúklingar fengu meðferð með 100 mg af vildagliptini á sólarhring (annaðhvort 50 mg tvisvar á sólarhring eða 100 mg einu sinni á sólarhring) og 1.102 sjúklingar fengu meðferð með 50 mg af vildagliptini einu sinni á sólarhring.

Flestar aukaverkanirnar í þessum rannsóknum voru vægar og tímabundnar þannig að ekki var þörf á að hætta meðferð. Engin tengsl komu fram milli aukaverkana og aldurs, kynþáttar, tímalengdar meðferðar eða daglegrar skammtastærðar.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um truflun á lifrarstarfsemi (þar með talið lifrabólgu). Í þessum tilvikum voru sjúklingarnir yfirleitt einkennalausir, án klínískra afleiðinga og niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi urðu aftur eðlilegar eftir að meðferð var hætt. Samkvæmt upplýsingum úr samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð og viðbótarmeðferð, sem stóðu í allt að 24 vikur, var tíðni hækkunar á ALAT eða ASAT  $\geq 3x$  eðlileg efri mörk (skilgreind sem til staðar við a.m.k. tvær mælingar samfleytt eða í síðustu læknisheimsókn meðan á meðferð stóð) 0,2% fyrir vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring, 0,3% fyrir vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 0,2% fyrir öll samanburðarlyfin. Þessar hækkunar á transamínösimum voru almennt án einkenna, voru ekki stigvaxandi í eðli sínu og tengdust hvorki gallrennslishindrun né gulu.

Mjög sjaldgæf tilfelli ofsabjúgs af vildagliptini hafa verið skráð af svipaðri tíðni og hjá samanburðarhópi. Fleiri tilfelli voru skráð þegar vildagliptin var gefið samhliða ACE-hemli. Í flestum tilfellum voru einkennin væg og gengu til baka þegar meðferð með vildagliptini var haldið áfram.

##### Aukaverkanir settar upp í töflu

Aukaverkanir sem skráðar voru hjá sjúklingum sem fengu Galvus eitt sér í tvíblindum rannsóknum eða sem viðbótarmeðferð eru taldar upp hér að neðan fyrir hverja ábendingu, eftir líffærakerfum og rauntíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $\leq 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1 Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus 100 mg á sólarhring í samsettri meðferð með metformini í tvíblindum rannsóknum (N=208)**

<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Of lágur blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Skjálfti
Algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl
Sjaldgæfar	Þreyta
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Ógleði

*Lýsing á völdum aukaverkunum*

Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring + metformin var ekkert brottfall vegna aukaverkana skráð, hvorki hjá þeim sem fengu meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring + metformin né þeim sem fengu lyfleysu + metformin.

Í klínískum rannsóknum var of lágur blóðsykur algengur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin 100 mg á sólarhring ásamt metformini (1%) en sjaldgæfur hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + metformin (0,4%). Engin alvarleg tilvik of lágs blóðsykurs voru skráð í vildagliptinhópunum.

Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamspýngd frá upphaflegri þýngd þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring, var bætt við metformin (+0,2 kg fyrir vildagliptin og -1,0 kg fyrir lyfleysu).

Í klínískum rannsóknum, sem stóðu yfir í allt að 2 ár eða lengur, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu þegar vildagliptini var bætt við metformin.

**Tafla 2 Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus 50 mg í samsettri meðferð með sulfonylurealyfi í tvíblindum rannsóknum (N=170)**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Nefkoxsbólga
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Of lágur blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Skjálfti
Algengar	Höfuðverkur
Algengar	Sundl
Algengar	Þróttleysi
<b>Meltingarfæri</b>	
Sjaldgæfar	Hægðatregða

*Lýsing á völdum aukaverkunarum*

Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 50 mg + sulfonylurealyfs, var heildartíðni brottfalls vegna aukaverkana 0,6% í hópnum sem fékk vildagliptin 50 mg + sulfonylurea en 0% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + sulfonylurea.

Í klínískum rannsóknum var tíðni of lágs blóðsykurs, þegar vildagliptini 50 mg einu sinni á sólarhring var bætt við glimepiríð 1,2% samanborið við 0,6% fyrir lyfleysu + glimepiríð. Engin tilvik verulegs blóðsykurfalls voru skráð í vildagliptinþáttum rannsóknarinnar.

Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamsþyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptini, 50 mg á sólarhring, var bætt við glimepiríð (-0,1 kg fyrir vildagliptin og -0,4 kg fyrir lyfleysu).



Samsetning með thiazolidindioni

**Tafla 3 Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus, 100 mg á sólarhring, í samsettri meðferð með thiazolidindioni í tvíblindum rannsóknum (N=158)**

<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Þyngdaraukning
Sjaldgæfar	Of lágur blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Sjaldgæfar	Höfuðverkur
Sjaldgæfar	Þróttleysi
<b>Æðar</b>	
Algengar	Bjúgur á útlimum

*Lýsing á völdum aukaverkunum*

Í klínískum samanburðarrannsóknum á samsetningu vildagliptins 100 mg á sólarhring + thiazolidindion var ekkert brottfall vegna aukaverkana skráð, hvorki hjá hópnum sem fékk meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring + thiazolidindion né þeim sem fékk lyfleysu + thiazolidindion.

Í klínískum rannsóknum var of lágur blóðsykur sjaldgæfur hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin + pioglitazon (0,6%) en algengur hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu + pioglitazon (1,9%). Engin tilfelli verulegs blóðsykursfalls voru skráð í vildagliptinþáttum rannsóknarinnar.

Í rannsókninni á viðbótarmeðferð við pioglitazon, var aukning raunþyngdar með lyfleysu 1,4 kg og 2,7 kg með Galvus 100 mg á sólarhring.

Tíðni bjúgs á útlimum þegar vildagliptini, 100 mg á sólarhring, var bætt við hámarksskammt af pioglitazoni sem fyrir var (45 mg einu sinni á sólarhring) var 7,0% samanborið við 2,5% fyrir pioglitazon eitt sér.

**Tafla 4 Aukaverkanir skráðar hjá sjúklingum sem fengu Galvus, 100 mg á sólarhring, eitt sér í tvíblindum rannsóknum (N=1.855)**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Koma örsjaldan fyrir	Sýking í efri öndunarvegum
Koma örsjaldan fyrir	Nefkoksbólga
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Sjaldgæfar	Of lágur blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl
Sjaldgæfar	Höfuðverkur
<b>Æðar</b>	
Sjaldgæfar	Bjúgur á útlimum
<b>Meltingarfæri</b>	
Sjaldgæfar	Hægðatregða
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Sjaldgæfar	Liðverkir

*Lýsing á völdum aukaverkunum*

Í samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð með vildagliptini var heildartíðni brottfalls úr meðferð vegna aukaverkana ekki meiri hjá sjúklingum sem fengu vildagliptin, 100 mg skammt á sólarhring (0,3%), en hjá þeim sem fengu lyfleysu (0,6%) eða samanburðarlyf (0,5%).

Í samanburðarrannsóknum á einlyfjameðferð, þar sem borin voru saman virk lyf, var of lágur blóðsykur sjaldgæfur, skráður hjá 0,4% (7 af 1.855) sjúklinga sem fengu meðferð með vildagliptini 100 mg á sólarhring samanborið við 0,2% (2 af 1.082) sjúklinga í hópnum sem fengu virkt samanburðarlyf eða lyfleysu og voru engar alvarlegar eða verulega miklar aukaverkanir skráðar.

Í klínískum rannsóknum varð ekki breyting á líkamspyngd frá upphaflegri þyngd þegar vildagliptin 100 mg á sólarhring var gefið sem einlyfjameðferð (-0,3 kg fyrir vildagliptin og -1,3 kg fyrir lyfleysu).

Í klínískum rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 2 ár, komu ekki í ljós neinar frekari vísbendingar varðandi öryggi eða ófyrirsjáanlega áhættu af meðferð með vildagliptini einu sér.

Samsetning með metformini og sulfonylurealyfi

**Tafla 5 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Galvus 50 mg tvisvar á sólarhring samhliða metformini og sulfonylurealyfi (N=157)**

<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Of lágur blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Sundl, skjálfti
<b>Húð og undirhúð</b>	
Algengar	Ofsviti
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Algengar	Máttleysi

*Lýsing á völdum aukaverkunum*

Ekki var tilkynnt um neinn þátttakanda sem hætti þátttöku vegna aukaverkana hjá hópnum sem fékk vildagliptin + metformin + glimepirid samanborið við 0,6% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + metformin + glimepirid.

Tíðni of lágs blóðsykurs var algeng í báðum meðferðarhópnum (5,1% hjá hópnum sem fékk vildagliptin + metformin + glimepirid samanborið við 1,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu + metformin + glimepirid). Greint var frá einu alvarlegu tilfelli af of lágum blóðsykri hjá hópnum sem fékk vildagliptin.

Við lok rannsóknarinnar voru áhrif á meðallíkamsþyngd hlutlaus (+0,6 kg hjá hópnum sem fékk vildagliptin og -0,1 kg hjá hópnum sem fékk lyfleysu).

Notkun samhliða insúlíni

**Tafla 6 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Galvus 100 mg á sólarhring samhliða insúlíni (með eða án metformins) í tvíblindum rannsóknum (N=371)**

<b>Efnaskipti og næring</b>	
Algengar	Lækkaður blóðsykur
<b>Taugakerfi</b>	
Algengar	Höfuðverkur, kuldahrollur
<b>Meltingarfæri</b>	
Algengar	Ógleði, bakflæðissjúkdómur í vélinda
Sjaldgæfar	Niðurgangur, vindgangur

*Lýsing á völdum aukaverkunum*

Í klínískum samanburðarrannsóknum með vildagliptini 50 mg tvisvar á sólarhring og insúlíni, með eða án metformins, var heildartíðni þeirra sem hættu þátttöku vegna aukaverkana 0,3% hjá hópnum sem fékk vildagliptin og enginn af þeim sem fékk lyfleysu hætti þátttöku.

Tíðni of lágs blóðsykurs var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum (14,0% hjá þeim sem fengu vildagliptin samanborið við 16,4% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Tveir sjúklingar sem fengu vildagliptin greindu frá alvarlegum tilfellum af of lágum blóðsykri og 6 sjúklingar sem fengu lyfleysu.

Við lok rannsóknarinnar voru áhrif á meðallíkamsþyngd hlutlaus (+0,6 kg breyting frá grunnildi hjá hópnum sem fékk vildagliptin og engin breyting á þyngd hjá hópnum sem fékk lyfleysu).

**Tafla 7 Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu**

<b>Meltingarfæri</b>	
Tíðni ekki þekkt	Brisbólga
<b>Lifur og gall</b>	
Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga (gengur til baka þegar meðferð með lyfinu er hætt) Óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi (gengur til baka þegar meðferð með lyfinu er hætt)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Tíðni ekki þekkt	Vöðvaverkir
<b>Húð og undirhúð</b>	
Tíðni ekki þekkt	Ofsakláði Flagnandi húðskemmdir með blöðrum, þar með talið bólublöðrusóttarlíki

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmtnun**

Upplýsingar varðandi ofskömmtnun vildagliptins eru takmarkaðar.

Einkenni

Upplýsingar um líkleg einkenni ofskömmtnunar eru fengnar úr rannsókn á þoli við aukna skammta hjá heilbrigðum einstaklingum sem fengu Galvus í 10 daga. Við 400 mg komu fram þrjú tilvik vöðvaverkja og einstök tilvik vægra, tímabundinna húðskyntruflana, hita, bjúgs og tímabundinnar hækkunar á lípasa gildum. Við 600 mg fékk einn einstaklingur bjúg á fætur og hendur og hækkun á kreatínfosfókínasa (CPK), aspartat aminotransferasa (ASAT), CRP (C-reactive protein) og mýóglóbín-gildum. Þrír aðrir einstaklingar fengu bjúg á fætur með húðskyntruflunum í tveimur tilvikum. Öll einkenni og óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna gengu til baka án meðferðar eftir að að inntöku rannsóknarlyfsins var hætt.

Meðhöndlun

Ef ofskömmtnun á sér stað er stuðningsmeðferð ráðlögð. Vildagliptin er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun. Hins vegar er hægt að fjarlægja helsta umbrotsefni þess (LAY 151), sem myndast við vatnsrof, með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkilyf, dípeptídýl peptíðasa 4 (DPP-4) hemlar, ATC-flokkur: A10BH02

Vildagliptin, sem tilheyrir flokki lyfja sem bæta virkni briseyja, er öflugur og sértækur DPP-4 hemill.

#### Verkunarháttur

Gjöf vildagliptins leiðir til hraðrar og algjörar hömlunar á DPP-4 virkni, sem leiðir til hækkaðra innlægra (endogenous) gilda innkirtlahormónanna GLP-1 (glucagon-like peptide 1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide), við föstu og eftir máltíðir.

#### Lyfhrif

Með því að auka innlægt magn þessara innkirtlahormóna eykur vildagliptin næmni betafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til aukinnar glúkósaþáðrar insúlínseytingar. Meðferð með vildagliptini, 50-100 mg á sólarhring hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 bætti marktækt vísa um starfsemi betafrumna þ.á m. HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsulín/insulín hlutfallið og mælingar á svörun betafrumna úr sýnum sem tekin voru með stuttu millibili í prófi á þoli fyrir máltíðum (meal tolerance test). Hjá einstaklingum sem ekki eru sykursjúkir (hafa eðlilegan blóðsykur) örvar vildagliptin ekki insúlínseytingu og dregur ekki úr þéttni glúkósa.

Með því að auka innlæg GLP-1 gildi, eykur vildagliptin einnig næmni alfafrumna fyrir glúkósa, sem leiðir til glúkagonseytingar sem hæfir glúkósamagninu.

Aukin hækkun á insulín/glúkagon hlutfallinu við blóðsykurshækkun vegna hækkunar innkirtlahormónagilda leiðir til minnkunar á framleiðslu glúkósa í lifur, við föstu og eftir máltíðir, sem leiðir til lækkunar blóðsykurs.

Þekkt áhrif hækkaðra GLP-1 gilda, að seinka magatæmingu, koma ekki fram við vildagliptin meðferð.

#### Verkun og öryggi

Fleiri en 15.000 sjúklingar með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í tvíblindum klínískum samanburðar-rannsóknum með lyfleysu eða virku samanburðarlyfi, þar sem meðferðin stóð yfir í allt að 2 ár eða lengur. Í þessum rannsóknum var vildagliptin gefið fleiri en 9.000 sjúklingum í daglegum skömmtum sem voru 50 mg einu sinni á sólarhring, 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 100 mg einu sinni á sólarhring. Fleiri en 5.000 karlar og fleiri en 4.000 konur, fengu vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring eða 100 mg á sólarhring. Fleiri en 1.900 sjúklingar sem fengu vildagliptin 50 mg einu sinni á sólarhring eða 100 mg á sólarhring voru ≥ 65 ára. Í þessum rannsóknum var vildagliptin gefið eitt sér, sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu fengið meðferð áður, eða í samsettri meðferð, sjúklingum sem ekki fengu fullnægjandi meðhöndlun með öðrum sykursýkilyfjum.

Á heildina litið bætti vildagliptin blóðsykurstjórnun þegar það var gefið eitt sér eða í samsettri meðferð með metformini, sulfonylurealyfi og thiazolidindionlyfi, en eins og mælingar sýndu var klínískt marktæk lækkun á HbA<sub>1c</sub> frá upphafsgildi við endapunkt rannsóknarinnar (sjá töflu 8).

Í klínískum rannsóknum var umfang HbA<sub>1c</sub> lækkunar af völdum vildagliptins meira hjá sjúklingum með hærri upphafsgildi HbA<sub>1c</sub>.

Í 52 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn lækkaði vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> um -1% samanborið við -1,6% fyrir metformin (títuð að 2 g/sólarhring). Tölfræðilegt jafngildi (non-inferiority) náðist ekki. Marktækt færri tilvik aukaverkana á meltingarveg voru skráð hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vildagliptini en þeim sem fengu meðferð með metformini.

Í 24 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við rosiglitazon (8 mg einu sinni á sólarhring). Meðalminnkunin var -1,20% af vildagliptini og -1,48% af rosiglitazoni hjá sjúklingum með að meðaltali 8,7% HbA<sub>1c</sub> í upphafi. Sjúklingar sem fengu rosiglitazon þyngdust að meðaltali (+1,6 kg) en þeir sem fengu vildagliptin þyngdust ekkert (-0,3 kg). Tíðni bjúgs á útlimum var lægri í vildagliptin hópnum en í rosiglitazon hópnum (2,1% samanborið við 4,1%).

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 2 ár, var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við gliclazid (allt að 320 mg/sólarhring). Eftir tvö ár var meðalminnkun HbA<sub>1c</sub> -0,5% fyrir vildagliptin og -0,6% fyrir gliclazid, frá upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> sem var að meðaltali 8,6%. Tölfræðilegt jafngildi (non-inferiority) náðist ekki. Vildagliptin tengdist færri tilvikum of lágs blóðsykurs (0,7%) en gliclazid (1,7%).

Í 24 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við pioglitazon (30 mg einu sinni á sólarhring) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (meðal dagsskammtur: 2020 mg). Meðalminnkun frá upphafsgildi HbA<sub>1c</sub>, sem var 8,4%, var -0,9% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -1,0% þegar pioglitazoni var bætt við metformin. Meðalþyngdaraukning um +1,9 kg kom fram hjá sjúklingum sem fengu pioglitazon til viðbótar við metformin borið saman við +0,3 kg hjá þeim sem fengu vildagliptin til viðbótar við metformin.

Í klínískri rannsókn sem stóð yfir í 2 ár var vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) borið saman við glimepirid (allt að 6 mg/sólarhring – meðalskammtur eftir 2 ár: 4,6 mg) hjá sjúklingum sem voru á meðferð með metformini (meðal dagsskammtur: 1894 mg). Upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> var að meðaltali 7,3%, eftir 1 ár var meðalminnkun HbA<sub>1c</sub> -0,4% þegar vildagliptini var bætt við metformin og -0,5% þegar glimepiridi var bætt við metformin. Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var -0,2 kg samanborið við +1,6 kg hjá þeim sem fengu glimepirid. Tíðni of lágs blóðsykurs var marktækt lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin (1,7%) en hjá hópnum sem fékk glimepirid (16,2%). Við lok rannsóknarinnar (2 ár) var HbA<sub>1c</sub> sambærilegt við upphafsgildi hjá báðum meðferðarhópnum og þyngdarbreytingar og munur á tíðni of lágs blóðsykurs héldust áfram.

Í 52 vikna rannsókn var vildagliptin (50 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við gliclazid (meðalsólarhringskammtur: 229,5 mg) hjá sjúklingum sem ekki náðu viðunandi blóðsykursstjórn með metformini (skammtur metformins í upphafi var 1928 mg/sólarhring). Eftir 1 ár var meðalminnkun HbA<sub>1c</sub> -0,81% þegar vildagliptini var bætt við metformin (upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> var að meðaltali 8,4%) og -0,85% þegar gliclazidi var bætt við metformin (upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> var að meðaltali 8,5%); tölfræðilegt jafngildi (non-inferiority) náðist (95% CI -0,11 – 0,20). Þyngdarbreyting hjá þeim sem fengu vildagliptin var +0,1 kg samanborið við +1,4 kg þyngdaraukningu hjá þeim sem fengu gliclazid.

Í 24 vikna rannsókn var lagt mat á verkun staðlaðrar samsetningar vildagliptins og metformins (smám saman aukið upp í 50 mg/500 mg skammt tvisvar á sólarhring eða 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring) sem upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður verið á lyfjameðferð. Vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg tvisvar á sólarhring lækkaði HbA<sub>1c</sub> um -1,82%, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg tvisvar á sólarhring um -1,61%, metformin 1000 mg tvisvar á sólarhring um -1,36% og vildagliptin 50 mg um -1,09%, frá upphafsgildi HbA<sub>1c</sub> sem var að meðaltali 8,6%. Lækkun HbA<sub>1c</sub> sem kom fram hjá sjúklingum sem voru með upphafsgildi  $\geq 10,0\%$  var meiri.

Gerð var 24 vikna, fjölsetra, slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu til að meta áhrif meðferðar með vildagliptini 50 mg einu sinni á sólarhring, samanborið við lyfleysu hjá 515 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (N=294) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (N=221). 68,8% sjúklinga með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og 80,5% sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi fengu meðferð með insúlíni (meðalsólarhringsskammtur 56 einingar og 51,6 eining, tilgreint í sömu röð) í upphafi. Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi lækkaði vildagliptin HbA<sub>1c</sub> marktækt samanborið við lyfleysu (munur upp á -0,53%) frá meðaltali í upphafi sem var 7,9%. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi lækkaði vildagliptin HbA<sub>1c</sub> marktækt samanborið við lyfleysu (munur upp á -0,56%) frá meðaltali í upphafi sem var 7,7%.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 318 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring), í samsettri meðferð með metformini ( $\geq 1500$  mg á sólarhring) og glimepirídi ( $\geq 4$  mg á sólarhring). Samsett meðferð með vildagliptini, metformini og glimepirídi lækkaði HbA<sub>1c</sub> marktækt samanborið við lyfleysu. Lyfleysuaðlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA<sub>1c</sub> 8,8%, var -0,76%.

Gerð var 24 vikna slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 449 sjúklingum til þess að meta verkun og öryggi vildagliptins (50 mg tvisvar á sólarhring) í samsettri meðferð með föstum skammti af grunninsúlíni eða fyrirfram blönduðu insúlíni (sólarhringsskammtur var að meðaltali 41 eining), ásamt metformini (N=276) eða án metformins (N=173). Vildagliptin í samsettri meðferð með insúlíni lækkaði HbA<sub>1c</sub> marktækt samanborið við lyfleysu. Í rannsóknarhópnum í heild var lyfleysuaðlöguð meðallækkun frá meðalupphafsgildi HbA<sub>1c</sub> 8,8%, -0,72%. Í undirhópnum sem fékk meðferð með insúlíni og metformini var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA<sub>1c</sub> -0,63% og hjá undirhópnum sem fékk meðferð með insúlíni án samhliða meðferðar með metformini var lyfleysuaðlöguð meðallækkun HbA<sub>1c</sub> -0,84%. Tíðni of lágs blóðsykurs í rannsóknarhópnum í heild var 8,4% í vildagliptin hópnum en 7,2% í lyfleysuhópnum. Sjúklingar sem fengu vildagliptin þyngdust ekki (+0,2 kg) en þeir sem fengu lyfleysu léttust (-0,7 kg).

Í annarri 24 vikna rannsókn hjá sjúklingum með langt gengna sykursýki af tegund 2 sem ekki hefur náðst viðunandi stjórn á með insúlíni (stuttverkandi eða langverkandi, meðalskammtur insúlíns 80 a.e./sólarhring), var meðallækkun HbA<sub>1c</sub> þegar vildagliptin (50 mg tvisvar á sólarhring) var bætt við insúlín, tölfræðilega marktækt meiri en þegar lyfleysu var bætt við insúlín (0,5% samanborið við 0,2%). Tíðni of lágs blóðsykurs var lægri hjá hópnum sem fékk vildagliptin en hjá lyfleysuhópnum (22,9% samanborið við 29,6%).

Gerð var 52 vikna, fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hjartabilun (NYHA flokkur I-III) til að meta áhrif vildagliptins 50 mg tvisvar á sólarhring (N=128) samanborið við lyfleysu (N=126) á útfallsbrot vinstri slegils (left-ventricular ejection fraction). Vildagliptin tengdist ekki breytingu á starfsemi vinstri slegils eða versnun á hjartabilun sem var til staðar. Staðfest hjarta- og æðatilvik voru á heildina litið í jafnvægi milli hópanna. Fleiri hjartatilvik komu fram hjá sjúklingum á meðferð með vildagliptini með hjartabilun af NYHA flokki III samanborið við lyfleysu. Hins vegar var ójafnvægi á áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma í upphafi, lyfleysu í hag og fjöldi tilvika var lítill, sem kom í veg fyrir áreiðanlega niðurstöðu. Vildagliptin dró marktækt úr HbA<sub>1c</sub> samanborið við lyfleysu (munur upp á 0,6%) í viku 16 frá meðalgildi í upphafi sem var 7,8%. Í undirhópnum með NYHA flokk III var lækkun HbA<sub>1c</sub> minni samanborið við lyfleysu (munur upp á 0,3%) en þessar niðurstöður takmarkast af fáum sjúklingum (N=44). Tíðni of lágs blóðsykurs hjá heildarþýðinu var 4,7% í hópnum sem fékk vildagliptin og 5,6% í hópnum sem fékk lyfleysu.

Gerð var fimm ára fjölsetra, slembiröðuð, tvíblind rannsókn (VERIFY) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 til þess að meta verkun snemmtækrar samsettrar meðferðar með vildagliptini og metformini (N=998) samanborið við hefðbundna meðferð sem er hafin með metformini einu sér og síðan vildagliptini bætt við (runubundinn meðferðarhópur) (N=1.003) hjá nýlega greindum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Samsett meðferð með vildagliptini 50 mg tvisvar á sólarhring ásamt metformini leiddi til tölfræðilegrar og klínískt marktækrar hlutfallslegrar minnkunar á áhættu hvað varðar „tíma þar til staðfest er að meðferðarrestur varð á upphaflegri meðferð“ (HbA<sub>1c</sub> gildi  $\geq 7\%$ ) samanborið við meðferð með metformini einu sér hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki höfðu áður fengið meðferð, á 5 ára rannsóknartímanum (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). Tíðni meðferðarrests á upphaflegu meðferðinni (HbA<sub>1c</sub> gildi  $\geq 7\%$ ) var 429 (43,6%) sjúklingar í hópnum sem fékk samsetta meðferð og 614 (62,1%) sjúklingar í runubundna meðferðarhópnum.

#### *Áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma*

Safngreining á hjarta- og æðatilvikum með óháðum hætti og framsýnum niðurstöðum úr 37 III og IV stigs klínískum rannsóknum á einlyfjameðferð og samhliðameðferð sem stóðu yfir lengur en í 2 ár (meðaltímalengd meðferðar með vildagliptini var 50 vikur og 49 vikur fyrir samanburðarmeðferð) sýndi að meðferð með vildagliptini tengdist ekki aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum samanborið við samanburðarmeðferð. Samsettur endapunktur staðfesta alvarlegra hjarta- og æðatilvika (major adverse cardiovascular events) þar með talið bráðs hjartadreps, heilaslags eða dauðsfalls af völdum hjarta- og æðasjúkdóms var svipaður fyrir vildagliptin og fyrir sambland af virkum samanburði og lyfleysu [Mantel-Haenszel áhættuhlutfall (M-H RR) 0,82 (95% öryggisbil 0,61-1,11)]. Alvarlegt hjarta- og æðatilvik kom fyrir hjá 83 af 9.599 (0,86%) sjúklingum á meðferð með vildagliptini og hjá 85 af 7.102 (1,20%) sjúklingum á samanburðarmeðferð. Mat á hverju hjarta- og æðatilviki fyrir sig sýndi enga aukna áhættu (svipað M-H RR). Greint var frá staðfestum tilvikum hjartabilunar, sem skilgreind voru sem hjartabilun sem krafðist sjúkrahúsinnlagnar eða ný tilvik hjartabilunar, hjá 41 (0,43%) sjúklingi á meðferð með vildagliptini og 32 (0,45%) sjúklingum á samanburðarmeðferð þar sem M-H RR er 1,08 (95% öryggisbil 0,68-1,70).



**Tafla 8 Grundvallarniðurstöður um verkun úr samanburðarránsóknum með lyfleysu, á vildagliptinu gefnu einu sér og úr ránsóknum á samsettri viðbótarmeðferð (primary efficacy ITT population)**

Samanburðarránsóknir með lyfleysu á lyfinu einu sér	Meðalupphafsgildi HbA <sub>1c</sub> (%)	Meðalbreyting frá upphafsgildi HbA <sub>1c</sub> (%) eftir 24 vikur	Meðalbreyting HbA <sub>1c</sub> (%) eftir 24 vikur, leiðrétt m.t.t. lyfleysu (95%CI)
Ránsókn 2301: Vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Ránsókn 2384: Vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 fyrir samanburð við lyfleysu			
<b>Ránsóknir á viðbótar- / samsettri meðferð</b>			
Vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg daglega + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 fyrir samanburð við lyfleysu + samanburðarlyf			

## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr ránsóknum á vildagliptinu hjá öllum undirhópum barna með sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Eftir inntöku á fastandi maga, frásogast vildagliptin hratt, með hámarksblóðþéttni eftir 1,7 klukkustundir. Matur seinkar hámarksplasmaþéttni örlítið, eða í 2,5 klukkustundir, en breytir ekki heildarútsettingu lyfsins (AUC). Notkun vildagliptins með mat leiddi til lækkunar á C<sub>max</sub> (19%). Hins vegar er umfang breytingarinnar ekki klínískt marktækt, þannig að Galvus má taka með eða án matar. Raunaðgengi er 85%.

### Dreifing

Próteinbinding vildagliptins í plasma er lítil (9,3%) og vildagliptin dreifist jafnt milli plasma og rauðra blóðkorna. Meðaldreifingarrúmmál vildagliptins við jafnvægi eftir gjöf í bláæð (V<sub>ss</sub>) er 71 lítri, sem bendir til dreifingar utan æðakerfis.

## Umbrot

Útskilnaður vildagliptins hjá mönnum verður að mestu leyti með umbroti, þ.e. 69% af skammtinum. Meginumbrotsefnið (LAY 151) er lyfjafræðilega óvirkt og myndast við vatnsrof á cýanóhlyutanum, en það gildir fyrir 57% af skammtinum og því næst er glúkúróníð (BQS867) og umbrotsefnið sem myndast með amíð vatnsrofi (4% af skammtinum). Niðurstöður *in vitro* rannsókna á nýrnámíkrósómum úr mönnum benda til þess að vatnsrof vildagliptins yfir í óvirkt meginumbrotsefni þess, LAY151, eigi sér aðallega stað í nýrum. DPP-4 tekur að hluta til þátt í vatnsrofi vildagliptins, en það er byggt á *in vivo* rannsókn á rottum með DPP-4 skort. Vildagliptin umbrotnar ekki fyrir tilstilli CYP 450 ensíma í mælanlegu magni. Af þeirri ástæðu er ekki gert ráð fyrir að samhliða gjöf lyfja sem eru CYP 450 hemlar og/eða hvarar hafi áhrif á úthreinsun vildagliptins vegna umbrota. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að vildagliptin hvorki hamlar né hvetur CYP 450 ensím. Því er ólíklegt að vildagliptin hafi áhrif á úthreinsun vegna umbrota lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eða CYP 3A4/5.

## Brotthvarf

Eftir inntöku [<sup>14</sup>C] vildagliptins var útskilnaður í þvagi um það bil 85% af skammtinum og 15% komu fram í hægðum. Útskilnaður óbreytts vildagliptins um nýru var 23% af skammtinum, eftir inntöku. Eftir gjöf í æð hjá heilbrigðum einstaklingum var heildarúthreinsun úr plasma 41 l/klst. og um nýru 13 l/klst. Helmingunartími brotthvarfs eftir gjöf í æð var að meðaltali u.þ.b. 2 klukkustundir. Helmingunartími brotthvarfs eftir inntöku er u.þ.b. 3 klukkustundir.

## Línulegt / ólínulegt samband

C<sub>max</sub> fyrir vildagliptin og svæðið undir plasmabéttu á tíma línuritinu (AUC) jókst á um það bil skammtaháðan hátt á því bili sem meðferðarskammtar eru.

## Sérkenni ákveðinna sjúklingahópa

### Kyn

Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahvörfum vildagliptins kom fram milli heilbrigðra karla og kvenna á breiðu bili m.t.t. aldurs og líkamspýngdarstuðuls (BMI). Kyn hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

### Aldraðir

Hjá heilbrigðum öldruðum einstaklingum (≥ 70 ára) jókst heildarútsetning fyrir vildagliptini í líkamanum (100 mg einu sinni á sólarhring) um 32%, ásamt 18% aukningu á hámarksplasmabéttu samanborið við heilbrigða unga einstaklinga (18-40 ára). Þessar breytingar eru hins vegar ekki taldar hafa klíníska þýðingu. Aldur hefur ekki áhrif á DPP-4 hömlun vildagliptins.

### Skert lifrarstarfsemi

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf vildagliptins voru rannsökuð hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi alvarlega og alvarlega skerta lifrarstarfsemi samkvæmt Child-Pugh gildum (á bilinu 6 fyrir væga til 12 fyrir alvarlega) samanborið við heilbrigða einstaklinga. Útsetning fyrir vildagliptini eftir stakan skammt minnkaði hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (um 20% og 8%, tilgreint í sömu röð) á meðan útsetning fyrir vildagliptini hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu jókst um 22%. Hámarksbreyting (aukning eða minnkun) á útsetningu fyrir vildagliptini er ~30%, sem er ekki talið hafa klíníska þýðingu. Engin fylgni var milli alvarleika lifrarsjúkdóms og breytinga á útsetningu fyrir vildagliptini.

### Skert nýrnastarfsemi

Gerð var fjölskammta, opin rannsókn til að meta lyfjahvörf lægri meðferðarskammts vildagliptins (50 mg einu sinni á sólarhring) hjá sjúklingum með langvarandi, mismikið skerta nýrnastarfsemi skilgreint með úthreinsun kreatínins (vægt skert: 50 til < 80 ml/mín., í meðallagi skert : 30 til < 50 ml/mín. og alvarlega skert: <30 ml/mín.) samanborið við venjulega, heilbrigða viðmiðunareinstaklinga.

AUC fyrir vildagliptin jókst að meðaltali 1,4, 1,7 og 2-falt hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi skerta og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð, samanborið við venjulega, heilbrigða einstaklinga. AUC fyrir umbrotsefnin LAY151 og BQS867 jókst að meðaltali u.þ.b. 1,5, 3 og 7-falt hjá sjúklingum með vægt skerta, í meðallagi skerta og alvarlega skerta nýrnastarfsemi, tilgreint í sömu röð. Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benda til þess að útsetning fyrir vildagliptini sé svipuð og hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Þéttni LAY151 var u.þ.b. 2-3-falt hærri en hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Vildagliptin var fjarlægð í takmörkuðu magni með blóðskilun (3% í 3-4 klst. blóðskilunarmeðferð sem hófst 4 klst. eftir að skammtur hafði verið tekinn).

### Kynþáttur

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að kynþáttur hafi engin veruleg áhrif á lyfjahvörf vildagliptins.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Seinkun á leiðni rafboða innan hjarta kom fram hjá hundum sem fengu 15 mg/kg skammt án áhrifa (no-effect dose) (7-föld útsetning hjá mönnum, miðað við  $C_{max}$ ).

Uppsöfnun froðukenndra átfrumna í lungnablöðrum sást hjá rottum og músum. Skammtur án áhrifa hjá rottum var 25 mg/kg (5-föld útsetning hjá mönnum, miðað við AUC) og 750 mg/kg hjá músum (142-föld útsetning hjá mönnum).

Einkenni frá meltingarvegi, sérstaklega mjúkar hægðir, slímkenndar hægðir, niðurgangur og blóð í hægðum, komu fram hjá hundum. Hámarksstærð skammta án áhrifa (no-effect level) var ekki staðfest.

Vildagliptin olli ekki stökkbreytingum í hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Rannsókn á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði hjá rottum sýndi ekkert sem benti til skaðlegra áhrifa á frjósemi, æxlunargetu eða þroska snemma á fósturskeiði af völdum vildagliptins. Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur voru metnar hjá rottum og kanínum. Aukin tíðni hlykkjóttra rifbeina sást hjá rottum í tengslum við minnkaða líkamsþyngd mæðra og skammt án áhrifa sem var 75 mg/kg (10-föld útsetning hjá mönnum). Minnkuð fósturþyngd og beinabreytingar sem sýndu tafir á þroska komu fram hjá kanínum, en aðeins þegar um verulegar eiturverkanir á móður var að ræða og var skammtur án áhrifa 50 mg/kg (9-föld útsetning hjá mönnum). Rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu var gerð á rottum. Áhrifin komu eingöngu fram í tengslum við eiturverkanir á móður við  $\geq 150$  mg/kg og voru tímabundin minnkun á líkamsþyngd og minnkuð hreyfivirkni hjá F1 kynslóðinni.

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á rottum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 900 mg/kg (u.þ.b. 200-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta). Engin aukning á tíðni æxla af völdum vildagliptins kom fram. Önnur tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum var gerð á músum með skömmtum til inntöku sem voru allt að 1.000 mg/kg. Aukin tíðni kirtilkrabbameina í mjólkurkirtlum og æðasarkmeina kom fram af skömmtum án áhrifa sem voru 500 mg/kg (59-föld útsetning hjá mönnum) og 100 mg/kg (16-föld útsetning hjá mönnum), tilgreint í sömu röð. Aukin tíðni þessara æxla hjá músum er ekki talin benda til marktækrar hættu fyrir menn, en það er byggt á því að vildagliptin og aðalumbrotsefni þess hafa ekki eiturverkanir á erfðaeefni, því að æxlin áttu sér aðeins stað hjá einni tegund og því að æxlin sáust við svo háa þéttni lyfsins í líkamanum.

Í 13 vikna eiturefnafræðilegri rannsókn á öpum (cynomolgus monkeys) hafa sár á húð verið skráð við skammta sem voru  $\geq 5$  mg/kg/sólarhring. Þau voru staðfastlega staðsett á útlimum (höndum, fótum, eyrum og skotti). Við 5 mg/kg/sólarhring (u.þ.b. samsvarandi AUC útsetningu hjá mönnum við 100 mg skammt) sáust einungis blöðrur. Þær gengu til baka þrátt fyrir áframhaldandi meðferð og tengdust ekki sjúklegum vefjafræðilegum breytingum. Flagnandi húð (flaking/peeling), hrúður og sár á rófu með sjúklegum vefjafræðilegum breytingum komu fram við skammta sem voru  $\geq 20$  mg/kg/sólarhring (u.þ.b. 3-föld AUC útsetning hjá mönnum við 100 mg skammt). Sár með drepi á rófu, sáust við  $\geq 80$  mg/kg/sólarhring. Sár á húð gengu ekki til baka hjá öpunum sem fengu meðferð með 160 mg/kg/sólarhring á 4 vikna batatímabili.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Vatnsfrír laktósi  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)  
Magnesíumsterat

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Ál/ál (PA/ál/PVC//ál) þynna.  
Fánlegt í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eða 336 töflur og fjölpakkningum sem innihalda 336 (3 öskjur sem hver inniheldur 112) töflur.  
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. september 2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. júlí 2012

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskyt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA FYRIR STYKKJAPAKKNINGU**

**1. HEITI LYFS**

Galvus 50 mg töflur  
vildagliptin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Tafla

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

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Galvus 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁSAMT BLÁA RAMMANUM)**

**1. HEITI LYFS**

Galvus 50 mg töflur  
vildagliptin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Tafla**

Fjölþakning: 336 (3 öskjur sem hver inniheldur 112) töflur.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/414/018      336 töflur (3 öskjur sem hver inniheldur 112)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Galvus 50 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN BLÁA RAMMANS)**

**1. HEITI LYFS**

Galvus 50 mg töflur  
vildagliptin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur laktósa (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli).

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Tafla**

112 töflur. Hluti af fjölpakkningu sem ekki má selja stakan.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/414/018      336 töflur (3 öskjur sem hver inniheldur 112)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Galvus 50 mg



**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Galvus 50 mg töflur  
vildagliptin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Galvus 50 mg töflur vildagliptin

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Galvus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Galvus
3. Hvernig nota á Galvus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Galvus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Galvus og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í Galvus, vildagliptin, tilheyrir flokki lyfja sem nefnast „sykursýkislyf til inntöku“.

Galvus er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Það er notað þegar ekki er hægt að ná stjórn á sykursýkinni með mataræði og hreyfingu eingöngu. Það hjálpar til við að stjórna magni sykurs í blóðinu. Læknirinn ávísar Galvus annaðhvort einu sér eða ásamt ákveðnum öðrum sykursýkislyfjum sem verið er að nota, ef þau hafa ekki virkað nógu vel til að meðhöndla sykursýkina.

Sykursýki af tegund 2 myndast ef líkaminn framleiðir ekki nægilegt insúlín eða ef insúlínið sem líkaminn framleiðir verkar ekki eins vel og það ætti að gera. Hún getur einnig myndast ef líkaminn framleiðir of mikið glúkagon.

Insúlín er efni sem hjálpar til við að minnka magn sykurs í blóðinu, einkum eftir máltíðir. Glúkagon er efni sem kemur af stað framleiðslu sykurs í lifrinni og veldur auknu magni sykurs í blóðinu. Brisið framleiðir bæði þessi efni.

#### Hvernig Galvus verkar

Galvus verkar þannig að það hvetur brisið til að framleiða meira insúlín og minna glúkagon. Þetta hjálpar til við stjórnun á magni sykurs í blóðinu. Sýnt hefur verið fram á að lyfið dregur úr magni sykurs í blóðinu, sem getur hjálpað til við að fyrirbyggja fylgikvilla sykursýkinnar. Þó að verið sé að hefja lyfjameðferð vegna sykursýkinnar er mikilvægt að halda áfram því mataræði og/eða hreyfingu sem hefur verið ráðlögð.

## 2. Áður en byrjað er að nota Galvus

### Ekki má nota Galvus:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir vildagliptini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir haft ofnæmi fyrir vildagliptini eða einhverju öðru innihaldsefni Galvus, taktu þá ekki lyfið og ráðfærðu þig við lækinn.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

#### Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Galvus er notað

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (þ.e. líkami þinn framleiðir ekki insúlín) eða ef þú ert með ástand sem kallast ketónblóðsýring vegna sykursýki.
- ef þú tekur sykursýkilyf sem tilheyrir lyfjaflokki sem kallast sulfonylurea (hugsanlega vill læknirinn minnka skammt sulfonylurealyfsins ef þú tekur það samhliða Galvus til að forðast lágan blóðsykur).
- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm (þú þarft að nota minni skammt af Galvus).
- ef þú ert í blóðskilun.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með hjartabilun.
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Ef þú hefur áður notað vildagliptin en þurft að hætta notkun þess vegna lifrarsjúkdóms átt þú ekki að nota þetta lyf.

Húðvandamál eru algengur fylgikvilli sykursýki. Mælt er með því að þú fylgir ráðleggingum læknis eða hjúkrunarfræðings varðandi umönnun húðar og fóta. Einnig er mælt með því að þú gætir sérstaklega að nýtilkomnum blöðrum eða sárum á húð á meðan þú tekur Galvus. Ef þetta kemur fram skalt þú ráðfæra þig við lækinn eins fljótt og auðið er.

Áður en meðferð með Galvus hefst eru gerð próf til að meta lifrarstarfsemina, þau eru gerð á þriggja mánaða fresti fyrsta árið og með reglulegu millibili eftir það. Þetta er gert svo hægt sé að greina merki um hækkun lifrarsíma svo fljótt sem auðið er.

### Börn og unglíngar

Ekki er mælt með notkun Galvus hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Galvus

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Læknirinn mun ef til vill breyta skammti Galvus ef þú tekur önnur lyf t.d.:

- tíazíð eða önnur þvagræsilyf (einnig kölluð bjúgtöflur)
- barkstera (yfirleitt notaðir við bólgu)
- lyf við skjaldkirtilssjúkdómi
- ákveðin lyf sem hafa áhrif á taugakerfið.

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Galvus á meðgöngu. Ekki er vitað hvort Galvus skilst út í brjóstamjólk. Ekki má nota Galvus meðan á brjóstgjöf stendur eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð.

### Akstur og notkun véla

Ef þig sundlar þegar þú ert á meðferð með Galvus skaltu ekki aka eða nota vélar.

### **Galvus inniheldur laktósa**

Galvus inniheldur laktósa (mjólkursykur). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

### **Galvus inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á Galvus**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

### **Hve mikið á að nota og hvenær**

Sá skammtur af Galvus sem fólk þarf að nota er mismunandi eftir ástandi hvers og eins. Læknirinn segir þér nákvæmlega hve margar töflur af Galvus þú átt að taka. Hámarksskammtur á sólarhring er 100 mg.

Venjulegur skammtur af Galvus er ýmist:

- 50 mg daglega, tekin í einum skammti að morgni, ef þú tekur Galvus ásamt öðru lyfi sem nefnist sulfonylurea.
- 100 mg daglega, tekin sem 50 mg að morgni og 50 mg að kvöldi ef þú tekur Galvus eitt og sér, ásamt öðru lyfi sem nefnist metformin eða ásamt glitazonlyfi, ásamt metformini og sulfonylurealyfi, eða ásamt insúlíni.
- 50 mg daglega að morgni ef þú ert með í meðallagi alvarlegan eða alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ef þú ert í skilunarmeðferð.

### **Hvernig nota á Galvus**

- Gleyptu töflurnar í heilu lagi með vatni.

### **Hve lengi nota á Galvus**

- Taka skal Galvus á hverjum degi svo lengi sem læknirinn segir til um. Þú gætir þurft á þessari meðferð að halda til langs tíma.
- Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með ástandi þínu til þess að fylgjast með því að meðferðin hafi tilætluð áhrif.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur of margar Galvus töflur, eða ef einhver annar hefur tekið inn lyfið þitt, **hafðu þá tafarlaust samband við lækni**. Læknishjálp gæti verið nauðsynleg. Ef þú þarft að fara til læknis eða á sjúkrahús, taktu þá umbúðirnar með þér.

### **Ef gleymist að taka Galvus**

Ef þú gleymir að taka skammt af lyfinu, taktu hann þá strax og þú manst eftir því. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Ef það er því sem næst komið að næsta skammti, slepptu þá skammtinum sem þú gleymdir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

### **Ef hætt er að nota Galvus**

Ekki hætta að taka Galvus nema læknirinn ráðleggi þér að gera það. Ef þú hefur spurningar um það hve lengi þú átt að taka lyfið, leitaðu þá til læknisins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### **Við sumum einkennum þarf tafarlausa læknishjálp:**

Hættu að nota Galvus og hafðu tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- Ofsabjúgur (mjög sjaldgæft: getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum): Einkennin geta verið þroti í andliti, á tungu eða í koki, kyngingarerfiðleikar, öndunarerfiðleikar, skyndileg útbrot eða ofsakláði, en þetta getur bent til viðbragða sem nefnast „ofsabjúgur“
- Lifrarsjúkdómur (lifrabólga) (mjög sjaldgæft): Einkennin geta verið gulnun húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst eða dökkleitt þvag, en þetta getur bent til lifrarsjúkdóms (lifrabólgu).
- Bólgu í brisi (tíðni ekki þekkt): Einkennin eru m.a. slæmur og þrálátur kviðverkur (magasvæðið), sem gæti leitt yfir í bakið, sem og ógleði og uppköst.

##### **Aðrar aukaverkanir**

Nokkrir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus og metformin:

- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): Skjálfti, höfuðverkur, sundl, ógleði, lágur blóðsykur.
- Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): Þreyta.

Nokkrir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus og sulfonylurealyf:

- Algengar: Skjálfti, höfuðverkur, sundl, þröttleysi, lágur blóðsykur.
- Sjaldgæfar: Hægðatregða.
- Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): Særindi í hálsi, nefrennsli.

Nokkrir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus og glitazonlyf:

- Algengar: Þyngdaraukning, þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur).
- Sjaldgæfar: Höfuðverkur, máttleysi, lágur blóðsykur.

Nokkrir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus eitt sér:

- Algengar: Sundl.
- Sjaldgæfar: Höfuðverkur, hægðatregða, þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur), liðverkir, lágur blóðsykur.
- Koma örsjaldan fyrir: Særindi í hálsi, nefrennsli, hiti.

Sumir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus, metformin og sulfonylurealyf:

- Algengar: Sundl, skjálfti, þröttleysi, lágur blóðsykur, mikil svitamyndun.

Sumir sjúklingar fengu eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir tóku Galvus og insúlín (með eða án metformins):

- Algengar: Höfuðverkur, kuldahrollur, ógleði, lágur blóðsykur, brjóstsviði.
- Sjaldgæfar: Niðurgangur, vindgangur.

Síðan lyfið var markaðssett hefur einnig verið greint frá eftirfarandi aukaverkun:

- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum): Kláðaútbrot, brisbólga, staðbundin flögnun húðar eða blöðrur á húð, vöðvaverkir.

##### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Galvus

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota Galvus pakkningar sem eru skemmdar eða bera þess merki að átt hafi verið við þær.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Galvus inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vildagliptin.  
Hver tafla inniheldur 50 mg vildagliptin.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrír laktósi, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat (gerð A) og magnesíum sterat.

### Lýsing á útliti Galvus og pakkningastærðir

Galvus 50 mg töflur eru kringlóttar, hvítar eða fölgular og flatar, með „NVR“ á annarri hliðinni og „FB“ á hinni.

Galvus 50 mg töflur eru fáanlegar í pakkningum sem innihalda 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 eða 336 töflur og í fjölpakkningum sem samanstanda af 3 öskjum sem hver inniheldur 112 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slóvenía

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>