

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jalra 50 mg tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Tablet.

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

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Vildagliptin er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne:

Som monoterapi

- hos patienter, som er utilstrækkeligt kontrolleret med diæt og motion alene, og for hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans.

Som oral behandling kombineret med

- metformin hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på metformin-monoterapi på trods af maksimalt tolereret dosis metformin
- et sulfonylurinstof hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol på trods af maksimalt tolereret dosis sulfonylurinstof, og til hvem metformin ikke er egnet på grund af kontraindikationer eller intolerans
- et glitazon hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol, og til hvem et glitazon er egnet.

Som oral trippelbehandling kombineret med

- et sulfonylurinstof og metformin når diæt, motion og behandling med disse to lægemidler ikke udviser tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

Vildagliptin er også indiceret i kombination med insulin (med eller uden metformin) når diæt, motion samt insulin ved stabil dosis ikke udviser tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### Voksne

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

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

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

Doser på over 100 mg frarådes.

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

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

#### Supplerende information vedr. specielle populationer

##### Ældre patienter (≥ 65 år)

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

##### Nedsat nyrefunktion

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

##### Nedsat leverfunktion

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

##### Pædiatrisk population

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

### Administration

#### Oral anvendelse

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

## 4.3 Kontraindikationer

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

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Generelt

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

### Nedsat nyrefunktion

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Monitorering af leverenzzymer

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

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

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

### Hjerteinsufficiens

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

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

### Hudsygdomme

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

### Akut pankreatitis

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

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

### Hypoglykæmi

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

### Hjælpstoffer

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

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

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

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

### Kombination med pioglitazon, metformin og glyburid

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

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

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

### Kombination med amlodipin, ramipril, valsartan eller simvastatin

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

### Kombination med ACE-hæmmere

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

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

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

### Amning

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

### Fertilitet

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

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over bivirkningsprofilen

Der er indhentet sikkerhedsdata fra i alt 3.784 patienter, som blev eksponeret for vildagliptin med en daglig dosis på 50 mg (én gang daglig) eller 100 mg (50 mg to gange daglig eller 100 mg én gang daglig) i kontrollerede forsøg af mindst 12 ugers varighed. Af disse patienter fik 2.264 patienter vildagliptin som monoterapi, og 1.520 patienter fik vildagliptin kombineret med et andet lægemiddel. 2.682 patienter blev behandlet med 100 mg vildagliptin daglig (50 mg to gange daglig eller 100 mg én gang daglig) og 1.102 patienter blev behandlet med 50 mg vildagliptin én gang daglig.

De fleste bivirkninger i disse forsøg var milde og forbigående og krævede ikke afbrydelse af behandlingen. Der blev ikke fundet nogen forbindelse mellem bivirkninger og alder, etnicitet, eksponeringsvarighed eller daglig dosis.

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

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

## Skematisk oversigt over bivirkninger

De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik Jalra som monoterapi i dobbeltblindede studier og tillægsbehandlinger, er opført nedenfor for hver indikation efter organsystemklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

### Kombination med metformin

**Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik Jalra 100 mg daglig i kombination med metformin i dobbeltblindede studier (N=208)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Tremor
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Træthed
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede studier af kombinationen af vildagliptin 100 mg daglig + metformin, blev der ikke rapporteret nogen udtræden af studierne på grund af bivirkninger, hverken i gruppen, der fik vildagliptin 100 mg daglig + metformin, eller i gruppen, der fik placebo + metformin.

I kliniske studier var forekomsten af hypoglykæmi almindelig blandt de patienter, der fik vildagliptin 100 mg daglig kombineret med metformin (1 %) og ikke almindelig blandt de patienter, som fik placebo + metformin (0,4 %). Der er ikke rapporteret nogen svære hypoglykæmiske bivirkninger i vildagliptinarmene.

I kliniske studier ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når 100 mg vildagliptin blev givet daglig sammen med metformin (+0,2 kg og -1,0 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til over 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici, når vildagliptin blev lagt til metformin.

### Kombination med et sulfonylurinstof

**Tabel 2 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik Jalra 50 mg daglig i kombination med et sulfonylurinstof i dobbeltblindede studier (N=170)**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Snue
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Tremor
Almindelig	Hovedpine
Almindelig	Svimmelhed
Almindelig	Asteni
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke almindelig	Forstoppelse

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede studier af kombinationen af vildagliptin 50 mg daglig + et sulfonylurinstof, var den samlede udtræden af studierne på grund af bivirkninger 0,6 % for gruppen, der fik vildagliptin 50 mg + et sulfonylurinstof, mod 0 % for gruppen, der fik placebo + et sulfonylurinstof.

I kliniske studier var forekomsten af hypoglykæmi 1,2 %, når 50 mg vildagliptin én gang daglig blev kombineret med glimepirid mod 0,6 % for placebo + glimepirid. Der er ikke rapporteret nogen svære hypoglykæmiske bivirkninger i vildagliptinarmene.

I kliniske studier ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 50 mg daglig blev givet sammen med glimepirid (-0,1 kg og -0,4 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

### Kombination med et glitazon

**Tabel 3 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik Jalra 100 mg daglig i kombination med et glitazon i dobbeltblindede studier (N=158)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Vægtstigning
Ikke almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Ikke almindelig	Hovedpine
Ikke almindelig	Asteni
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Almindelig	Perifert ødem

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede studier af kombinationen af vildagliptin 100 mg daglig + et glitazon, blev der ikke rapporteret nogen udtræden af studierne på grund af bivirkninger, hverken i gruppen, der fik vildagliptin 100 mg daglig + et glitazon, eller i gruppen, der fik placebo + et glitazon.

I kliniske studier var forekomsten af hypoglykæmi ikke almindelig blandt de patienter, der fik vildagliptin + pioglitazon (0,6 %), men almindelig blandt de patienter, som fik placebo + pioglitazon (1,9 %). Der er ikke rapporteret nogen svære hypoglykæmiske bivirkninger i vildagliptinarmene.

I pioglitazon-tillægsstudiet var den absolutte vægtstigning 1,4 for placebo og 2,7 kg for Jalra 100 mg daglig.

Forekomsten af perifert ødem, når vildagliptin 100 mg daglig blev anvendt i tillæg til maksimal dosis af baggrunds-pioglitazon (45 mg én gang daglig), var 7,0 %, sammenlignet med 2,5 % for baggrunds-pioglitazon alene.



## Monoterapi

**Tabel 4 Bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik Jalra 100 mg daglig som monoterapi i dobbeltblindede studier (N=1.855)**

<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Meget sjælden	Infektion i de øvre luftveje
Meget sjælden	Nasopharyngitis
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Ikke almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Svimmelhed
Ikke almindelig	Hovedpine
<b>Vaskulære sygdomme</b>	
Ikke almindelig	Perifere ødemer
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke almindelig	Forstoppelse
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke almindelig	Artralgi

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I kontrollerede monoterapistudier med vildagliptin var den samlede hyppighed af udtræden på grund af bivirkninger ikke større for de patienter, der fik behandling med vildagliptin-doser på 100 mg daglig (0,3 %) end for de patienter, der fik placebo (0,6 %) eller sammenligningsstoffer (0,5 %).

I sammenlignende, kontrollerede monoterapistudier var hypoglykæmi ikke almindelig, idet det blev rapporteret hos 0,4 % (7 af 1.855) af de patienter, som blev behandlet med vildagliptin 100 mg daglig, sammenlignet med 0,2 % (2 af 1.082) af patienterne i de grupper, der blev behandlet med et aktivt sammenligningsstof eller placebo. Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige eller svære bivirkninger.

I kliniske studier ændrede vægten sig ikke fra *baseline*, når vildagliptin 100 mg daglig blev givet som monoterapi (-0,3 kg og -1,3 kg for henholdsvis vildagliptin og placebo).

Kliniske forsøg af op til 2 års varighed viste ingen yderligere sikkerhedssignaler eller uforudsete risici med vildagliptin monoterapi.

### Kombination med metformin og et sulfonylurinstof

**Tabel 5 Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik Jalra 50 mg to gange dagligt i kombination med metformin og et sulfonylurinstof (N=157)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Hypoglykæmi
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Svimmelhed, tremor
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Almindelig	Hyperhidrose
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Almindelig	Asteni

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

Der blev ikke rapporteret om seponering grundet bivirkninger i vildagliptin + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen *versus* 0,6 % i placebo + metformin + glimepirid-behandlingsgruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var almindelig i begge behandlingsgrupper (5,1 % i vildagliptin + metformin + glimepirid-gruppen *versus* 1,9 % i placebo + metformin + glimepirid-gruppen). Et alvorligt hypoglykæmisk tilfælde blev rapporteret i vildagliptin-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i vildagliptin-gruppen og -0,1 kg i placebo-gruppen).

#### Kombination med insulin

**Tabel 6 Bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik Jalra 100 mg dagligt i kombination med insulin (med eller uden metformin) i dobbeltblindede studier (N=371)**

<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Nedsat blodsukker
<b>Nervesystemet</b>	
Almindelig	Hovedpine, kulderystelser
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme, gastroøsofageal refluks sygdom
Ikke almindelig	Diarré, flatulens

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I kontrollerede kliniske studier med vildagliptin 50 mg to gange dagligt i kombination med insulin, med eller uden samtidig administration af metformin, var den samlede seponeringshyppighed grundet bivirkninger 0,3 % i vildagliptin-gruppen og 0 i placebo-gruppen.

Hyppigheden af hypoglykæmi var ens i de 2 behandlingsgrupper (14,0 % i vildagliptin-gruppen *versus* 16,4 % i placebo-gruppen). To patienter i vildagliptin-gruppen rapporterede om alvorlige hypoglykæmiske tilfælde og 6 patienter i placebo-gruppen.

Ved afslutningen af studiet var virkningen på gennemsnits-kropsvægten neutral (+0,6 kg i forhold til *baseline* i vildagliptin-gruppen og ingen vægtændring i placebo-gruppen).

#### Post-marketing erfaring

**Tabel 7 Bivirkninger fra post-marketing**

<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Ikke kendt	Pankreatitis
<b>Lever og galdeveje</b>	
Ikke kendt	Hepatitis (reversibel ved seponering af lægemidlet) Unormale leverfunktionsværdier (reversibel ved seponering af lægemidlet)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	
Ikke kendt	Myalgi
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Ikke kendt	Urticaria Eksfoliative og bulløse hudlæsioner, herunder bulløs pemfigoid

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

Information om overdosering med vildagliptin er begrænset.

### Symptomer

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

### Virkningsmekanisme

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

### Farmakodynamisk virkning

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

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

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

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

## Klinisk virkning og sikkerhed

Mere end 15.000 patienter med type 2-diabetes deltog i dobbeltblindede, placebo- eller aktivkontrollerede kliniske forsøg af op til over 2 års varighed. I disse forsøg blev vildagliptin givet til mere end 9.000 patienter med en daglig dosis på 50 mg én gang daglig, 50 mg to gange daglig eller 100 mg én gang daglig. Mere end 5.000 mandlige patienter og mere end 4.000 kvindelige patienter fik vildagliptin 50 mg en gang daglig eller 100 mg daglig. Mere end 1.900 af de patienter, som fik vildagliptin 50 mg én gang daglig eller 100 mg daglig, var  $\geq 65$  år. I disse forsøg blev vildagliptin givet som monoterapi til medicin-naive patienter med type 2-diabetes eller som kombinationsbehandling til patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med andre antidiabetika.

Generelt forbedrede vildagliptin den glykæmiske kontrol, når det blev givet som monoterapi eller kombineret med metformin, et sulfonylurinstof, eller et glitazon, målt ved klinisk relevante reduktioner af HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* ved studiets endpoint (se tabel 8).

I kliniske studier var størrelsen af HbA<sub>1c</sub>-reduktionerne med vildagliptin større hos patienter med højere *baseline* HbA<sub>1c</sub>.

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

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

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

I et 24-ugers forsøg blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med pioglitazon (30 mg én gang daglig) hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 2.020 mg). Middelreduktionen fra *baseline* HbA<sub>1c</sub> på 8,4 % var -0,9 % med vildagliptin lagt til metformin og -1,0 % med pioglitazon lagt til metformin. Der blev observeret en gennemsnitlig vægtøgning på +1,9 kg hos patienter, der fik pioglitazon lagt til metformin sammenlignet med +0,3 kg hos dem, der fik vildagliptin lagt til metformin.

I et klinisk forsøg af 2 års varighed blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med glimepirid (op til 6 mg daglig – gennemsnitlig dosis ved 2 år: 4,6 mg) hos patienter behandlet med metformin (gennemsnitlig daglig dosis: 1.894 mg). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,4 % med vildagliptin lagt til metformin og -0,5 % med glimepirid lagt til metformin fra en middel-*baseline* HbA<sub>1c</sub> på 7,3 %. Ændringer i kropsvægt med vildagliptin var -0,2 kg mod +1,6 kg med glimepirid. Forekomsten af hypoglykæmi var signifikant lavere i vildagliptin-gruppen (1,7 %) end i glimepirid-gruppen (16,2 %). Ved forsøgets afslutning (2 år) var HbA<sub>1c</sub> sammenlignelig med *baseline*-værdier i begge behandlingsgrupper, og ændringerne i kropsvægt og hypoglykæmi blev opretholdt.

I et 52-ugers studie blev vildagliptin (50 mg to gange daglig) sammenlignet med gliclazid (gennemsnitlig daglig dosis 229,5 mg) hos patienter, som var utilstrækkeligt kontrolleret med metformin (metformin-*baseline*-dosis 1.928 mg/daglig). Efter 1 år var middelreduktionen i HbA<sub>1c</sub> -0,81 % med vildagliptin i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,4 %) og -0,85 % med gliclazid i kombination med metformin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,5 %); statistisk non-inferioritet blev opnået (95 % CI -0,11-0,20). Ændring i kropsvægt med vildagliptin var +0,1 kg sammenlignet med en vægtforøgelse på +1,4 kg med gliclazid.

Et 24-ugers studie evaluerede virkningen af fast-dosiskombinationen af vildagliptin og metformin (gradvist titreret til en dosis på 50 mg/500 mg to gange daglig eller 50 mg/1.000 mg to gange daglig) som initialbehandling hos lægemiddel-naive patienter. Vildagliptin/metformin 50 mg/1.000 mg to gange daglig reducerede HbA<sub>1c</sub> med -1,82 %, vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg to gange daglig med -1,61 %, metformin 1.000 mg to gange daglig med -1,36 % og vildagliptin 50 mg to gange daglig med -1,09 % i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,6 %. Reduktionen i HbA<sub>1c</sub> observeret hos patienter med en *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på  $\geq 10,0$  % var større.

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

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

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

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

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

#### Kardiovaskulær risiko

En metaanalyse af uafhængige og prospektivt bekræftede kardiovaskulære hændelser fra 37 kliniske fase III og IV monoterapi- og kombinationsbehandlingsstudier af en varighed på op til mere end 2 år (gennemsnitlig eksponering var 50 uger for vildagliptin og 49 uger for komparatorer) blev udført og viste, at vildagliptin-behandling ikke var forbundet med en øget kardiovaskulær risiko i forhold til komparatorer. Det sammensatte endepunkt for bekræftede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger [*Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*], herunder akut myokardieinfarkt, slagtilfælde eller kardiovaskulær død var sammenligneligt for vildagliptin *versus* kombinerede aktive og placebo-komparatorer [Mantel-Haenszel risiko-ratio (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)].-MACE forekom hos 83 ud af 9.599 (0,86%) patienter behandlet med vildagliptin og hos 85 ud af 7.102 (1,20%) patienter behandlet med komparatorer. En vurdering af hver enkelt MACE komponent viste ingen øget risiko (ens M-H RR). Bekræftet hjertesvigtshændelser, defineret som hjertesvigt med behov for hospitalsindlæggelse eller nye tilfælde af hjertesvigt, blev rapporteret for 41 (0,43%) patienter behandlet med vildagliptin og for 32 (0,45%) patienter behandlet med komparatorer med en M-H RR på 1,08 (95% CI 0,68-1,70)..

**Tabel 8 Nøgleresultater for vildagliptins virkning i placebokontrollerede monoterapiforsøg og forsøg med tillægskombinationsbehandling (primær ITT-population)**

Placebokontrollerede monoterapistudier	Gennemsnitlig <i>baseline</i> -HbA <sub>1c</sub> (%)	Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i HbA <sub>1c</sub> (%) ved uge 24	Placebokorrigeret gennemsnitlig ændring i HbA <sub>1c</sub> (%) ved uge 24 (95 %CI)
Studie 2301: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8,-0,1)
Studie 2384: Vildagliptin 50 mg to gange daglig (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1,-0,4)
* p< 0,05 for sammenligning mod placebo			
<b>Tillægs-/kombinationsstudier</b>			
Vildagliptin 50 mg to gange daglig + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg daglig + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg to gange daglig + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg to gange daglig + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 for sammenligning mod placebo + sammenligningsstof			

## Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Linearitet/non-linearitet

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

## Karakteristika hos specifikke grupper af patienter

### Køn

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

### Ældre patienter

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

### Nedsat leverfunktion

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

### Nedsat nyrefunktion

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

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

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

### Etnisk gruppe

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

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

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



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

Der blev udført et toårigt karcinogenicitetsstudie på rotter ved orale doser på op til 900 mg/kg (ca. 200 gange human eksponering ved den maksimale anbefalede dosis). Der blev ikke observeret nogen stigninger i tumorincidensen, som kunne henføres til vildagliptin. Der blev udført endnu et toårigt karcinogenicitetsstudie på mus med orale doser på op til 1.000 mg/kg. Der blev observeret en stigning i incidensen af mammært adenokarcinom og hæmangiosarkom med en nuleffektdosis på henholdsvis 500 mg/kg (59 gange den humane eksponering) og 100 mg/kg (16 gange den humane eksponering). Den øgede incidens af disse tumorer hos mus anses ikke for at udgøre en signifikant risiko for mennesker på grund af vildagliptins og dets hovedmetabolits manglende genotoksicitet, forekomsten af tumorer hos kun én art og de høje systemiske eksponeringsratioer, som tumorerne blev observeret ved.

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

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

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/485/001-011

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2008

Dato for seneste fornyelse: 28. november 2013

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

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

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

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

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

- **Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

En opdateret RMP skal fremsendes senest hvert tredje år.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED ENKELTPAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jalra 50 mg tabletter  
vildagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/485/001	7 tabletter
EU/1/08/485/002	14 tabletter
EU/1/08/485/003	28 tabletter
EU/1/08/485/004	30 tabletter
EU/1/08/485/005	56 tabletter
EU/1/08/485/006	60 tabletter
EU/1/08/485/007	90 tabletter
EU/1/08/485/008	112 tabletter
EU/1/08/485/009	180 tabletter
EU/1/08/485/010	336 tabletter

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Jalra 50 mg



**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE MED MULTIPAKNING (INKLUSIV BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jalra 50 mg tabletter  
vildagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter

Multipakning: 336 (3 pakker a 112) tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/485/011                      336 tabletter (3 pakker a 112)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jalra 50 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2D barcode carrying the unique identifier included.

**18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE ÆSKE MED MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jalra 50 mg tabletter  
vildagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg vildagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose (se indlægssedlen for yderligere information).

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/08/485/011                      336 tabletter (3 pakker a 112)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Jalra 50 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jalra 50 mg tabletter  
vildagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Jalra 50 mg tabletter vildagliptin

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

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

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

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

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

#### Hvordan Jalra virker

Jalra virker ved at få bugspytkirtlen til at producere mere insulin og mindre glucagon. Det er med til at regulere blodsukkeret. Dette lægemiddel har vist sig at reducere blodsukkerniveauet, og dette kan medføre, at du undgår komplikationer, som opstår på grund af sukkersyge.

Selvom du nu begynder at tage medicin for din sukkersyge, er det vigtigt, at du følger den diæt og/eller den motionsplan, du har fået anbefalet.



## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jalra**

### **Tag ikke Jalra:**

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

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

#### **Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Jalra**

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

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

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

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

### **Børn og unge**

Jalra anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Jalra**

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

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

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

### **Graviditet og amning**

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

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

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Jalra indeholder lactose**

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

### **Jalra indeholder natrium**

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

## **3. Sådan skal du tage Jalra**

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

### **Så meget Jalra skal du tage, og hvornår du skal tage det**

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

Den sædvanlige dosis er:

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

### **Hvordan du skal tage Jalra**

- Synk tabletterne hele med lidt vand.

### **Så længe skal du tage Jalra**

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

### **Hvis du har taget for mange Jalra tabletter**

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

### **Hvis du har glemt at tage Jalra**

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

### **Hvis du holder op med at tage Jalra**

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

#### 4. Bivirkninger

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

##### **Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægelig opmærksomhed:**

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

- Angioødem (sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter): Symptomerne inkluderer hævet ansigt, tunge eller hals, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, pludselig optræden af udslæt eller nældefeber, som kan tyde på en reaktion kaldet ”angioødem”
- Leversygdom (hepatitis) (sjælden): Symptomerne inkluderer gul hud og øjne, kvalme, nedsat appetit eller mørk urin, hvilket kan tyde på en leversygdom (hepatitis)
- Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) (hyppighed ikke kendt): Symptomerne inkluderer stærke og vedvarende smerter i maven, der eventuelt breder sig til ryggen, samt kvalme og opkastning

##### **Andre bivirkninger**

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra og metformin:

- Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Rysten, hovedpine, svimmelhed, kvalme, lavt blodsukker
- Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Træthed

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra og et sulfonylurinstof:

- Almindelige: Rysten, hovedpine, svimmelhed, svækkelse, lavt blodsukker
- Ikke almindelig: Forstoppelse
- Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): Ondt i halsen, løbende næse

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra og et glitazon:

- Almindelige: Vægtøgning, hævede hænder, ankler eller fødder (ødem)
- Ikke almindelige: Hovedpine, svækkelse, lavt blodsukker

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra alene:

- Almindelig: Svimmelhed
- Ikke almindelige: Hovedpine, forstoppelse, hævede hænder, ankler eller fødder (ødem), ledsmerter, lavt blodsukker
- Meget sjældne: Ondt i halsen, løbende næse, feber

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra, metformin og et sulfonylurinstof:

- Almindelige: Svimmelhed, rysten, svaghed, lavt blodsukker, øget svedtendens

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jalra og insulin (med eller uden metformin):

- Almindelige: Hovedpine, kuldegysninger, kvalme, lavt blodsukker, halsbrand
- Ikke almindelige: Diare, luftafgang fra tarmen

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

- Hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data): Kløende udslæt, betændelse i bugspytkirtlen, områder med afskalning af huden eller blærer i huden, muskelsmerter

##### **Indberetning af bivirkninger**

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

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet og pakningen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke Jalra, hvis emballagen er beskadiget eller viser tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Jalra indeholder:

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

### Udseende og pakningsstørrelser

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Apontis Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 8955 4949

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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