LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galvus 50 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan
Yksi tabletti sisältää 47,82 mg laktoosia (vedetön).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai vaalean kellertävä, pyöreä (halkaisija 8 mm), litteäpintainen, viistoreunainen tabletti. Toisella puolella on merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FB”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vildagliptiini on tarkoitettu käytettäväksi ruokavaliohoidon ja liikunnan lisänä parantamaan sokeritasapainoa aikuisilla, joilla on tyypin 2 diabetes mellitus:

- monoterapiana potilaille, jotka eivät siedä metformiinia tai joille metformiini on vasta-aiheinen.
- yhdessä muiden diabeteksen hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, mukaan lukien insuliini, silloin kun näitä valmisteita käyttämällä ei saavuteta riittävää sokeritasapainoa (ks. saatavilla oleva tieto eri yhdistelmistä kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset
Monoterapiana, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä tiatsolidiinidioniin, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan tai yhdistettynä insuliiniin (metformiinin kanssa tai ilman), suositeltu vuorokausiannos on 100 mg vildagliptiinia, joka otetaan yhtenä 50 mg:n annoksena aamulla ja yhtenä 50 mg:n annoksena illalla.

Kaksoishoidossa yhdistettynä sulfonyyliureaan vildagliptiinin suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa aamuisin. Tässä potilasryhmässä vildagliptiinin 100 mg:n vuorokausiannos ei ollut tehokkaampi kuin kerran vuorokaudessa otettu 50 mg:n vildagliptiiniannos.

Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi yhdistelmähoidossa sulfonyyliurean kanssa.

Yli 100 mg:n annoksia ei suositella.

Jos potilas unohtaa yhden Galvus-annoksen, hänen on otettava se heti muistaessaan asian. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa samana päivänä.

Vildagliptiinin turvallisuutta ja tehoa kolmen suun kautta otettavan lääkkeen yhdistelmähoidossa metformiinin ja tiatsolidiinidionin kanssa ei ole vahvistettu.

Lisätiedot erityisryhmistä
Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)
Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. myös kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta
Annosta ei tarvitse muuttaa lievässä munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min). Kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastaville potilaille suositeltu Galvus-annos on 50 mg kerran vuorokaudessa (ks. myös kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta
Galvusta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasiarvo (ASAT) on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ULN, upper limit of normal) (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat
Galvuksen käyttöä lapsille ja nuorille (< 18-vuotiaat) ei suositella. Galvuksen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (< 18-vuotiaat) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. myös kohta 5.1).

Antotapa

Suun kautta
Galvus voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. myös kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Galvus ei korvaa insuliinia tarvitsevien potilaiden insuliinihoitoa. Galvusta ei tulisi käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden eikä diabeettisen ketoasidoosin hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien ja hemodialyysipotilaiden hoidosta on vähän kokemusta. Galvusta tulisi käyttää varoen näiden potilaiden hoidossa (ks. myös kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Galvusta ei tulisi käyttää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, mukaan lukien ne potilaat, joiden ALAT- tai ASAT-arvo on ennen hoidon aloittamista 3 kertaa yli viitearvojen ylärajan (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2).

Maksaentsyymien seuranta

Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toimintakokeiden tulokset palautuivat normaaleiksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. Ennen Galvus-hoidon aloittamista tulee ottaa maksan toimintakokeet potilaan maksan toiminnan selvittämiseksi. Maksan toimintaa tulee seurata Galvus-hoidon aikana kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä ajoittain sen jälkeen. Jos potilaan transaminaasiarvot suurenevat, hänen tilaansa on seurattava toisen maksan toimintakokeen avulla löydöksen varmistamiseksi ja tilaa on sen jälkeen seurattava usein tehtävillä maksan toimintakokeilla siihen saakka, kunnes poikkeavuus(det) palautuu(uvat) normaal(e)iksi. Jos potilaan ASAT- tai ALAT-arvo suurenee kolminkertaiseksi viitearvojen ylärajaan nähden tai suuremmaksi, suositellaan Galvus-hoidon lopettamista.

Potilaiden, joille kehittyy keltaisuutta tai muita maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä, tulee keskeyttää Galvuksen käyttö.

Galvus-hoitoa ei tule aloittaa uudelleen Galvus-hoidon lopettamisen ja maksan toimintakokeiden tulosten normalisoitumisen jälkeen.

Sydämen vajaatoiminta

Vildagliptiinihoitoon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista plaseboon verrattuna kliinisessä tutkimuksessa NYHA-luokkien I-III potilailla. Kliininen kokemus vildagliptiinihoidon vaikutuksista NYHA toiminnallisen luokan III potilailla on edelleen rajallista ja tulosten perusteella ei voida tehdä varmoja johtopäätöksiä (ks. kohta 5.1).

Vildagliptiinin käytöstä NYHA-luokan IV potilaille kliinisissä tutkimuksissa ei ole kokemusta eikä valmisteen käyttöä näiden potilaiden hoitoon sen vuoksi suositella.

Ihomuutokset

Ei-kliinisissä toksisuustutkimuksissa ilmoitettiin apinoiden raajoissa esiintyneen ihovaurioita, kuten rakkuloita ja haavaumia (ks. kohta 5.3). Vaikka iholeesioiden esiintyvyyden ei havaittu suurentuvan kliinisissä tutkimuksissa, oli tieto potilaista, joilla oli diabeettisia ihokomplikaatioita, vähäistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu rakkulaisia ja hilseileviä iholeesioita. Sen vuoksi suositellaan diabetespotilaiden hoitoon liittyvää rutiiniluonteista ihomuutosten, kuten rakkuloiden ja haavaumien muodostumisen, seuraamista.

Akuutti haimatulehdus

Vildagliptiinihoitoon liittyy akuutin haimatulehduksen riski. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista.

Jos haimatulehdusta epäillään, tulee vildagliptiinin käyttö lopettaa. Vildagliptiinihoitoa ei tule aloittaa uudestaan, mikäli epäily akuutista haimatulehduksesta vahvistuu. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on aikaisemmin ollut akuutti haimatulehdus.

Hypoglykemia

Sulfonyyliureoiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat vildagliptiiniä yhdessä sulfonyyliurean kanssa, voi olla hypoglykemiariski. Tästä syystä sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Apuaineet

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutusten todennäköisyys samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden kanssa on vildagliptiinihoidossa vähäinen. Koska vildagliptiini ei ole sytokromi P (CYP) 450 -entsyymin substraatti eikä se estä eikä indusoi CYP 450 -entsyymejä, sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutuksia sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat näiden entsyymien substraatteja, estäjiä tai indusoijia.

Yhdistelmähoito pioglitatsonin, metformiinin ja glyburidin kanssa

Näiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa tehtyjen tutkimusten tulokset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin.

Digoksiini (Pgp:n substraatti), varfariini (CYP 2C9-substraatti)

Terveillä koehenkilöillä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät ole viitanneet kliinisesti merkittäviin farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin. Tätä ei ole kuitenkaan tutkittu kohderyhmässä.

Yhdistelmähoito amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin tai simvastatiinin kanssa

Lääkkeiden yhteisvaikutuksia terveissä koehenkilöissä on tutkittu amlodipiinin, ramipriilin, valsartaanin ja simvastatiinin kanssa. Näissä tutkimuksissa ei havaittu kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia samanaikaisen vildagliptiinin annon yhteydessä.

Yhdistelmähoito angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien (ACE:n estäjien) kanssa

Angioedeeman riski saattaa olla suurentunut potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti ACE:n estäjiä (ks. kohta 4.8).

Tietyt lääkeaineet, kuten tiatsidit, kortikosteroidit, kilpirauhaslääkkeet ja sympatomimeetit, saattavat heikentää vildagliptiinin, kuten muidenkin suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, hypoglykeemistä vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Vildagliptiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole olemassa riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta suurten annosten yhteydessä (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Koska valmisteen käytöstä ihmisillä ei ole tietoja, Galvusta ei pitäisi käyttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö vildagliptiini ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeet ovat osoittaneet, että vildagliptiini erittyy maitoon. Galvusta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Galvuksella ei ole tehty tutkimuksia lääkkeen vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaiden, joilla ilmenee haittavaikutuksena heitehuimausta, on vältettävä ajamista ja koneiden käyttämistä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuustiedot kattavat 5 451 potilasta, jotka saivat vähintään 12 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa plasebokontrolloiduissa tutkimuksissa vildagliptiinia 100 mg:n vuorokausiannoksina (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa). Näistä potilaista 4 622 potilasta sai vildagliptiinia monoterapiana ja 829 potilasta sai plaseboa.

Suurin osa näissä tutkimuksissa ilmenneistä haittavaikutuksista oli lieviä ja ohimeneviä eivätkä ne vaatineet hoidon keskeyttämistä. Haittavaikutusten ja iän, rodun, altistuksen keston tai vuorokausiannoksen välillä ei havaittu yhteyttä. Vildagliptiinia samanaikaisesti sulfonyyliurean ja insuliinin kanssa saavilla potilailla on raportoitu hypoglykemiaa. Vildagliptiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu akuutin haimatulehduksen riskistä (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Galvusta kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa monoterapiana ja yhdistelmähoitoina saaneilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa jokaiselle käyttöaiheelle elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Ilmoitetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat vildagliptiinia monoterapiana tai yhdistelmähoitona kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen

Elinjärjestelmä - haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	
Nasofaryngiitti	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektio	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia	Melko harvinainen
Hermosto	
Heitehuimaus	Yleinen
Päänsärky	Yleinen
Vapina	Yleinen
Silmät	
Näön hämärtyminen	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Ummetus	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Ruokatorven refluksitauti	Yleinen
Ripuli	Yleinen
Vatsakipu, ylävatsakipu	Yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ilmavaivat	Melko harvinainen
Haimatulehdus	Harvinainen
Maksa ja sappi	
Hepatiitti	Tuntematon*
Iho ja ihonalainen kudos	
Voimakas hikoilu	Yleinen
Ihottuma	Yleinen
Kutina	Yleinen
Dermatiitti	Yleinen
Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Hilseilevät ja rakkulaiset ihovauriot, mukaan lukien rakkulainen pemfigoidi	Tuntematon*
Ihovaskuliitti	Tuntematon*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Nivelsärky	Yleinen
Lihassärky	Yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	
Erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Voimattomuus	Yleinen
Perifeerinen turvotus	Yleinen
Uupumus	Melko harvinainen
Vilunväristykset	Melko harvinainen
Tutkimukset	
Poikkeavia maksan toimintakokeiden tuloksia	Melko harvinainen
Painon nousu	Melko harvinainen
* Perustuen markkinoille tulon jälkeiseen kokemukseen.	

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Maksan vajaatoiminta
Harvinaisia maksan toiminnan häiriöitä (mukaan lukien hepatiitti) on raportoitu. Näissä tapauksissa potilaat olivat yleensä oireettomia eikä kliinisiä jälkiseurauksia ilmennyt. Maksan toiminta palautui normaaliksi hoidon keskeyttämisen jälkeen. ALAT- tai ASAT-arvojen suurenemista vähintään kolme kertaa yli viitearvojen ylärajan (suurentuneet arvot vähintään kahdella peräkkäisellä mittauskerralla tai viimeisellä hoidonaikaisella tutkimuskäynnillä tehdyn määrityksen yhteydessä) ilmeni enintään 24 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa monoterapia- ja lisälääkitystutkimuksissa 0,2 %:lla vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa saaneista, 0,3 %:lla vildagliptiinia 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneista ja 0,2 %:lla vertailuvalmisteita saaneista. Nämä transaminaasiarvojen nousut eivät yleensä aiheuttaneet oireita, eivätkä ne olleet luonteeltaan eteneviä. Niihin ei myöskään liittynyt kolestaasia eikä keltaisuutta.

Angioedeema
Angioedeemaa on ilmoitettu vildagliptiinin käytön yhteydessä harvinaisina tapauksina yhtä harvoin kuin verrokeilla. Tapauksia ilmoitettiin useammin, kun vildagliptiinia annettiin yhdistelmänä angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjän (ACE:n estäjän) kanssa. Suurin osa tapauksista oli vaikeusasteeltaan lieviä ja ne hävisivät, kun vildagliptiinihoitoa jatkettiin.

Hypoglykemia
Hypoglykemia oli melko harvinaista, kun vildagliptiinia (0,4 %) käytettiin monoterapiana vertailuvalmistekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa aktiivisen vertailuvalmisteen tai plasebon kanssa (0,2 %). Vaikeita tai vakavia hypoglykemiatapauksia ei ilmoitettu. Kun vildagliptiinia käytettiin lisälääkityksenä metformiinin kanssa, hypoglykemiaa ilmeni 1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,4 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun pioglitatsoni lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 0,6 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 1,2 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 0,6 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Kun sulfonyyliurea ja metformiini lisättiin, hypoglykemiaa ilmeni 5,1 %:lla vildagliptiinia saaneista potilaista ja 1,9 %:lla plaseboa saaneista potilaista. Potilailla, jotka ottivat vildagliptiinia yhdessä insuliinin kanssa, hypoglykemian esiintyvyys oli 14 % vildagliptiinia saaneilla ja 16 % plaseboa saaneilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tiedot vildagliptiiniyliannostuksesta ovat vähäiset.

Oireet

Tiedot yliannostuksen todennäköisistä oireista on saatu terveille koehenkilöille tehdystä, annoksen suurentamista selvittäneestä siedettävyystutkimuksesta, joissa koehenkilöille annettiin Galvusta 10 vuorokauden ajan. 400 mg annoksella kolmelle koehenkilölle ilmaantui lihaskipua ja yksittäisissä tapauksissa lieviä ja ohimeneviä tuntoharhoja, kuumetta, turvotusta sekä ohimenevää veren lipaasiarvojen suurenemista. 600 mg annoksella yhdelle potilaalle ilmaantui käsien ja jalkojen turvotusta sekä kreatiinifosfokinaasi- ja aspartaattiaminotransferaasientsyymien (ASAT), C-reaktiivisen proteiinin (CRP) ja myoglobiiniarvojen suurenemista. Kolmelle muulle potilaalle ilmaantui jalkojen turvotusta, joista kahdessa tapauksessa esiintyi myös tuntoharhoja. Kaikki oireet ja laboratorioarvojen poikkeavuudet hävisivät ilman hoitoa tutkimuslääkityksen lopettamisen jälkeen.

Hoito

Yliannostustapauksessa suositellaan elintoimintoja tukevaa hoitoa. Vildagliptiinia ei voi poistaa verestä hemodialyysilla. Pääasiallinen hydrolyysimetaboliitti (LAY 151) voidaan kuitenkin poistaa hemodialyysilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH02

Vildagliptiini, joka kuuluu saarekesolujen toimintaa tehostavien lääkeaineiden ryhmään, on DPP-4:n voimakas ja selektiivinen estäjä.

Vaikutusmekanismi

Vildagliptiinin antaminen johtaa DPP-4:n toiminnan nopeaan ja täydelliseen estymiseen, mikä johtaa inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi 1) ja GIP (glukoosiriippuvainen insulinotrooppinen polypeptidi) endogeenisten pitoisuuksien suurenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vildagliptiini parantaa beetasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla sisäsyntyisten inkretiinihormonien pitoisuuksia, mikä johtaa glukoosista riippuvaisen insuliinin erityksen paranemiseen. Vuorokausiannoksina 50–100 mg tyypin 2 diabetesta sairastaville annettu vildagliptiinihoito paransi huomattavasti beetasolujen toimintaa osoittavia markkereita, kuten HOMA-β (Homeostasis Model Assessment-β), proinsuliinin ja insuliinin suhdetta sekä lyhyin väliajoin otettuihin näytteisiin perustuvan ateriarasituskokeen beetasolujen reaktioherkkyysmittareita. Vildagliptiini ei stimuloi diabetesta sairastamattomien (normaali sokeritasapaino) insuliinin eritystä eikä pienennä glukoosipitoisuutta.

Vildagliptiini parantaa myös alfasolujen herkkyyttä glukoosille suurentamalla endogeenisen GLP-1:n pitoisuutta, mikä johtaa glukoositason kannalta tarkoituksenmukaisempaan glukagonin erityksen.

Inkretiinihormonipitoisuuksien suurenemisen aiheuttama insuliini/glukagoni -suhteen kasvun voimistuminen hyperglykemian aikana johtaa maksan glukoosituotannon vähenemiseen paastotilassa ja ruokailun jälkeen, mikä puolestaan johtaa sokeripitoisuuden pienenemiseen.

Suurentuneen GLP-1 -pitoisuuden tiedetään hidastavan mahalaukun tyhjenemistä, mutta tällaista ei havaittu vildagliptiinihoidon yhteydessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yli 15 000 tyypin 2 diabetesta sairastavaa potilasta osallistui kaksoissokkoutettuun lume- tai vertailulääkekontrolloituun kliiniseen tutkimukseen, joissa hoitojakson kesto oli pisimmillään yli kaksi vuotta. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa yli 9 000 potilaalle 50 mg kerran vuorokaudessa, 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa tai 100 mg kerran vuorokaudessa. Yli 5 000 mies- ja yli 4 000 naispotilasta sai vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa. Yli 1 900 vildagliptiinia 50 mg kerran vuorokaudessa tai 100 mg vuorokaudessa saaneista potilaista oli ≥ 65-vuotiaita. Vildagliptiinia annettiin näissä tutkimuksissa monoterapiana tyypin 2 diabetesta sairastaville potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet lääkehoitoa sairauteensa, tai yhdistelmähoitona potilaille, joiden tilaa ei saatu riittävästi hallintaan muilla diabeteslääkkeillä.

Kaiken kaikkiaan vildagliptiini paransi sokeritasapainoa, kun sitä annettiin monoterapiana tai yhdistelmähoitona metformiinin, sulfonyyliurean ja tiatsolidiinidionin kanssa, mikä osoitettiin tutkimuksen lopussa HbA_{1c}-arvon kliinisesti merkittävänä pienenemisenä hoitoa edeltävään tilanteeseen nähden (ks. Taulukko 2).

Kliinisissä tutkimuksissa vildagliptiinihoidolla saadun HbA_{1c}-arvon pienenemisen suurusluokka oli suurempi potilailla, joiden HbA_{1c} -lähtöarvo oli korkeampi.

52 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiini (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta -1 % verrattuna -1,6 %:iin metformiinihoidon yhteydessä (titrattu annokseen 2 g/vrk). Tilastollista yhdenvertaisuutta ei saavutettu. Vildagliptiinihoitoa saaneille potilaille tuli huomattavasti vähemmän ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittoja kuin metformiinihoitoa saaneille.

24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa kontrolloidussa tutkimuksessa vildagliptiinin (50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) tehoa verrattiin rosiglitatsonin (8 mg kerran vuorokaudessa) tehoon. Vildagliptiini laski HbA_{1c}-arvoa keskimäärin -1,20 % ja rosiglitatsoni keskimäärin -1,48 %, jos potilaan lähtötason HbA_{1C}-arvo oli 8,7 %. Rosiglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin (+1,6 kg), kun taas vildagliptiinia saaneiden paino ei noussut (-0,3 kg). Perifeerisen turvotuksen esiintyvyys oli vildagliptiiniryhmässä vähäisempää (2,1 %) kuin rosiglitatsoniryhmässä (4,1 %).

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (ad 320 mg/vrk). Kahden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 8,6 % oli vildagliptiinilla -0,5 % ja -0,6 % gliklatsidilla. Tilastollista samanarvoisuutta (non-inferiority) ei saavutettu. Vildagliptiiniryhmässä esiintyi vähemmän hypoglykemioita (0,7 %) kuin gliklatsidiryhmässä (1,7 %).

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (keskimääräinen vuorokausiannos: 2020 mg), verrattiin vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) pioglitatsoniin (30 mg kerran vuorokaudessa). Keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku 8,4 %:n lähtötasosta oli vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla -0,9 % ja pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneilla -1,0 %. Pioglitatsonia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi keskimäärin 1,9 kg, kun vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneiden potilaiden paino nousi 0,3 kg.

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin metformiinilla hoidetuille potilaille (keskimääräinen vuorokausiannos: 1894 mg), vildagliptiinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin glimepiridiin (ad 6 mg/vrk – keskimääräinen annos 2 vuoden kohdalla: 4,6 mg). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku lähtötason keskimääräisestä HbA_{1c}-arvosta 7,3 % oli -0,4 % vildagliptiinia metformiinin lisäksi saaneilla ja -0,5 % glimepiridiä metformiinin lisäksi saaneilla. Muutos painossa oli vildagliptiiniryhmässä -0,2 kg ja glimepiridiryhmässä +1,6 kg. Hypoglykemian esiintyvyys oli merkitsevästi alhaisempi vildagliptiiniryhmässä (1,7 %) kuin glimepiridiryhmässä (16,2 %). Tutkimuksen päättyessä (2 vuotta) HbA_{1c}-arvo oli lähtötason mukainen molemmissa hoitoryhmissä ja erot painonmuutoksen sekä hypoglykemioiden suhteen säilyivät.

52 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa vildagliptiinia (annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa) verrattiin gliklatsidiin (keskimääräinen vuorokausiannos: 229,5 mg) sellaisten potilaiden hoidossa, jotka eivät olleet saavuttaneet riittävää hoitovastetta metformiinilla (metformiiniannos lähtötasossa 1928 mg/vrk). Yhden vuoden kuluttua keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lasku oli -0,81 % metformiinin lisäksi vildagliptiinia saaneiden potilaiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,4 %) ja -0,85 % metformiinin lisäksi gliklatsidia saaneiden ryhmässä (keskimääräinen HbA_{1c}-arvo lähtötasossa: 8,5 %). Tutkimuksessa saavutettiin tilastollinen samanarvoisuus (non-inferiority) (95 %:n luottamusväli -0,11 – 0,20). Vildagliptiiniryhmässä painonmuutos oli +0,1 kg verrattuna +1,4 kg:n painon nousuun gliklatsidiryhmässä.

24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, jotka eivät aiemmin olleet saaneet lääkehoitoa, arvioitiin vildagliptiinin ja metformiinin kiinteän yhdistelmäannoksen (annos nostettiin asteittain kahdesti vuorokaudessa annosteltavaan annokseen 50 mg/500 mg tai 50 mg/1 000 mg) tehoa aloitushoitona. Yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,82 %, yhdistelmäannos vildagliptiini 50 mg/ metformiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa laski HbA_{1c}-arvoa -1,61 %, metformiini 1000 mg kahdesti vuorokaudessa -1,36 % ja vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa -1,09 %, kun lähtötason keskimääräinen HbA_{1c}-arvo oli 8,6 %. Potilailla, joiden HbA_{1c} -lähtötasot olivat ≥ 10,0 %, HbA_{1c}-arvon laskut olivat vielä suurempia.

24 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta lumelääkkeeseen verrattuna 515 tyypin 2 diabetespotilaalla, jotka sairastivat kohtalaista (N=294) tai vaikeaa (N=221) munuaisten vajaatoimintaa. Lähtötilanteessa insuliinihoitoa sai 68,8 % kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 56 yksikköä) ja vastaavasti 80,5 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (päivittäinen keskimääräinen annos 51,6 yksikköä). Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,53 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,9 %. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (erotus -0,56 %), kun lähtötason keskimääräinen arvo oli 7,7 %.

Vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa), metformiinin (≥ 1500 mg/vrk) ja glimepiridin (≥ 4 mg/vrk) yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 318 potilaalla 24 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Vildagliptiinin, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeen, metformiinin ja glimepiridin yhdistelmään. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,76 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %.

24 viikon pituiseen, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 449 potilasta. Tutkimuksessa arvioitiin vildagliptiinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja vakaa-annoksisen perus- tai sekoiteinsuliinin yhdistelmän (keskimääräinen vuorokausiannos 41 yksikköä) tehoa ja turvallisuutta samanaikaisesti käytettävän metformiinin kanssa (N=276) tai ilman samanaikaisesti käytettävää metformiinia (N=173). Vildagliptiinin ja insuliinin yhdistelmä pienensi HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi verrattuna lumelääkkeeseen. Lumehoitoon verrattuna HbA_{1c}-arvo pieneni koko populaatiossa keskimäärin 0,72 % lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvosta 8,8 %. Insuliinia ja metformiinia samanaikaisesti saaneessa alaryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin 0,63 % ja pelkkää insuliinia saaneessa alaryhmässä 0,84 % lumehoitoon verrattuna. Hypoglykemian ilmaantuvuus koko populaatiossa oli vildagliptiiniryhmässä 8,4 % ja lumeryhmässä 7,2 %. Vildagliptiiniä saaneilla potilailla ei esiintynyt painonnousua (+0,2 kg). Lumelääkettä saaneilla esiintyi painonlaskua (-0,7 kg).

Toiseen 24 viikon pituiseen tutkimukseen osallistui potilaita, joilla oli pidemmälle edennyt tyypin 2 diabetes ja joiden hoitotasapaino oli riittämätön, kun käytössä oli insuliini (lyhytvaikutteinen ja pidempivaikutteinen, keskimääräinen insuliiniannos 80 ky/vrk). Kun vildagliptiini (50 mg kahdesti vuorokaudessa) lisättiin insuliinihoitoon, HbA_{1c}-arvo pieneni keskimäärin tilastollisesti merkitsevästi enemmän (0,5 %) kuin lumelääkkeen ja insuliinin yhdistelmää käytettäessä (0,2 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli vähäisempää vildagliptiiniryhmässä (22,9 %) kuin lumeryhmässä (29,6 %).

52 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus suoritettiin arvioimaan vildagliptiinihoidon (50 mg 2 kertaa vuorokaudessa) (N=128) vaikutusta vasemman kammion ejektiofraktioon lumelääkkeeseen (N=126) verrattuna tyypin 2 diabetespotilailla, jotka sairastivat sydämen kongestiivista vajaatoimintaa (NYHA-luokka I-III). Vildagliptiinihoitoon ei liittynyt vasemman kammion toiminnan muutoksia tai jo olemassa olevan sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan pahenemista. Todennetut sydän- ja verisuonitapahtumat olivat kaiken kaikkiaan tasapainossa. Sydäntapahtumia oli enemmän vildagliptiinihoitoa saaneilla NYHA-luokan III potilailla verrattuna plaseboon. Lähtötilanteessa oli kuitenkin hieman epätasapainoa sydän- ja verisuonitautiriskien osalta plasebon eduksi, ja koska tapahtumien lukumäärä oli pieni, vankkoja johtopäätöksiä ei voi tehdä. Vildagliptiini laski merkittävästi HbA_{1c}-arvoa verrattuna plaseboon viikolla 16 (erotus 0,6 %) keskimääräisen lähtötason arvon ollessa 7,8 %. NYHA-luokan III alaryhmässä HbA_{1c}-arvon lasku oli vähäisempää plaseboryhmään verrattuna (ero 0,3 %), mutta johtopäätöstä rajoittaa potilaiden pieni lukumäärä (n=44). Hypoglykemian esiintyvyys tutkimuksen koko aineistossa oli 4,7 % vildagliptiiniryhmässä ja 5,6 % plaseboryhmässä.

Tyypin 2 diabetespotilaille tehdyssä viiden vuoden pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (VERIFY) verrattiin vaikutusta potilailla, joilla oli äskettäin todettu tyypin 2 diabetes ja jotka saivat vildagliptiinia ja metformiinia sisältävää varhaista yhdistelmähoitoa (N = 998) tai alkuvaiheen tavanomaista metformiinimonoterapiaa ja sen jälkeistä yhdistelmähoitoa vildagliptiinin kanssa (sekventiaalisen hoidon ryhmä) (N = 1 003). Yhdistelmähoito (vildagliptiini 50 mg kahdesti vuorokaudessa + metformiini) pienensi vahvistettuun ensimmäisen hoidon epäonnistumiseen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) kuluneen ajan suhteellista riskiä tilastollisesti merkitsevästi ja kliinisesti merkittävästi metformiinimonoterapiaan verrattuna 5 tutkimusvuoden aikana tyypin 2 diabetespotilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa (riskitiheyssuhde [95 % lv]: 0,51 [0,45; 0,58]; $p < 0,001$). Ensimmäisen hoidon epäonnistumisen (HbA_{1c}-arvo ≥ 7 %) ilmaantuvuus oli 429 (43,6 %) potilasta yhdistelmähoidon ryhmässä ja 614 (62,1 %) potilasta sekventiaalisen hoidon ryhmässä.

Sydän- ja verisuonitapahtumien riski
Meta-analyysissä, jossa riippumattomasti ja prospektiivisesti todennettuja sydän- ja verisuonitapahtumia tarkasteltiin 37:ssä osin yli 2 vuotta kestäneissä faasi III ja IV kliinisissä tutkimuksissa koskien monoterapiaa ja kombinaatioterapiaa (keskimääräinen altistuminen vildagliptiinille oli 50 viikkoa ja verrokkivalmisteille 49 viikkoa), vildagliptiinihoitoon ei liittynyt suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä verrattuna vertailuhoitoihin. Yhdistetty päätetapahtuma, todennetut merkittävät sydän- ja verisuonitapahtumat (MACE, major adverse cardiovascular events) mukaanlukien akuutti sydäninfarkti, aivohalvaus tai kardiovaskulaarinen kuolema, oli samanlainen vildagliptiinillä ja yhdistetyillä aktiivi- ja plaseboverrokeilla [Mantel–Haenszel riskisuhde (M-H RR) 0,82 (95% luottamusväli 0,61-1,11)]. Merkittäviä sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni 83 potilaalla 9 599:stä vildagliptiinillä hoidetusta potilaasta (0,86 %) ja 85 potilaalla 7 102:sta (1,20 %) verrokkilääkkeellä hoidetusta potilaasta. Arvioitaessa kutakin MACE-osatekijää erikseen ei havaittu yhdelläkään niistä lisääntynyttä riskiä (samanlainen M-H RR). Vahvistettuja sydämen vajaatoimintatapauksia, mukaan luettuna sairaanhoitoa vaativat sydämen vajaatoimintatapahtumat ja uudet sydämen vajaatoimintatapaukset, raportoitiin 41:llä (0,43 %) vildagliptiinillä hoidetulla potilaalla ja 32:lla (0,45 %) verrokkilääkkeellä hoidetulla potilaalla, joilla M-H RR oli 1,08 (95 % luottamusväli 0,68–1,70).

Taulukko 2 Vildagliptiinin tehoa koskevat keskeiset tulokset lumelääkekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa sekä lisälääkityksenä yhdistelmähoitotutkimuksissa (ensisijainen teho ITT-väestössä)

Lumelääkekontrolloidut monoterapiatutkimukset	**HbA_{1c}-arvon keskimääräinen lähtöarvo**	**HbA_{1c}-arvon keskimääräinen muutos lähtöarvosta (%) viikolla 24**	**HbA_{1c}-arvon lumelääkekorjattu keskimääräinen muutos (%) viikolla 24 hoitoa (luottamusväli 95 %)**
Tutkimus 2301: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Tutkimus 2384: Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
		* p< 0,05 vs. lumelääke	
Lisälääkitys-/yhdistelmähoitotutkimukset			
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptiini 50 mg vuorokaudessa + glimepiridi (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + pioglitatsoni (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptiini 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa + metformiini + glimepiridi (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
		* p< 0,05 vs. lumelääke + vertailuvalmiste	

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Galvus-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa tyypin 2 diabetes mellituksessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Paastotilassa suun kautta annettu vildagliptiini imeytyy nopeasti ja plasman huippupitoisuus havaitaan 1,7 tunnin kuluttua. Ruoka viivästyttää plasman huippupitoisuuden saavuttamista hieman 2,5 tuntiin, mutta ei muuta kokonaisaltistusta (AUC). Vildagliptiinin antaminen ruoan yhteydessä johti huippupitoisuuden (C_{max}) pienenemiseen (19 %). Muutoksen suuruus ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä, joten Galvus voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 85 %.

Jakautuminen

Vildagliptiini sitoutuu plasman proteiineihin heikosti (9,3 %) ja jakautuu tasaisesti plasmaan ja veren punasoluihin. Laskimoon annetun vildagliptiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa (V_{ss}) 71 litraa, mikä viittaa ekstravaskulaariseen jakautumiseen.

Biotransformaatio

Metabolia on ihmisessä vildagliptiinin pääasiallinen eliminaatioreitti ja sen osuus eliminaatiosta on 69 % annoksesta. Pääasiallinen metaboliitti (LAY 151, 57 % annoksesta) on farmakologisesti inaktiivinen ja syano-osan hydrolyysituote. Seuraavat merkittävät ovat glukuronidi (BQS867) ja amidihydrolyysituotteet (4 % annoksesta). *In vitro*-tiedot ihmisen munuaisten mikrosomitutkimuksista viittaavat siihen, että munuaiset saattavat olla yksi tärkeimmistä elimistä, jotka osallistuvat vildagliptiinin hydrolysoitumiseen pääasialliseksi metaboliitikseen, LAY151:ksi. DPP-4 osallistuu osittain vildagliptiinin hydrolyysiin *in vivo* -tutkimuksen perusteella, jossa käytettiin rottia, joilla oli DPP-4:n puutos. Vildagliptiini ei metaboloidu mitattavissa määrin CYP 450-entsyymin kautta. Sen vuoksi CYP 450-estäjien ja/tai -induktoreiden ei odoteta vaikuttavan vildagliptiinin metaboliseen puhdistumaan. *In vitro* -tutkimukset osoittivat, ettei vildagliptiini estä/indusoi CYP 450-entsyymejä. Vildagliptiini ei sen vuoksi todennäköisesti vaikuta CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 eikä CYP 3A4/5 -entsyymien kautta metaboloituvien samanaikaisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliseen puhdistumaan.

Eliminaatio

Niellystä [^{14}C]-leimatusta vildagliptiinistä noin 85 % erittyi virtsaan ja 15 % ulosteisiin. Muuttumattomana virtsaan erittyneen vildagliptiinin osuus oli 23 % niellystä annoksesta. Kun vildagliptiinia annettiin terveille koehenkilöille laskimoon, vildagliptiinin kokonaispuhdistuma plasmasta oli 41 l/h ja munuaispuhdistuma 13 l/h. Laskimoon annetun vildagliptiinin eliminaation keskimääräinen puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja suun kautta annetun noin 3 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vildagliptiinin huippupitoisuus (C_{max}) ja altistus (AUC) suurenivat terapeuttisilla annoksilla suunnilleen samana pysyvässä suhteessa annokseen.

Ominaisuudet tietyissä potilasryhmissä

Sukupuoli
Vildagliptiinin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja terveiden eri-ikäisten ja erilaisen painoindeksin omaavien mies- ja naiskoehenkilöiden välillä. Sukupuoli ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Iäkkäät henkilöt
Terveiden, iäkkäiden koehenkilöiden (≥ 70-vuotiaita) altistus vildagliptiinille (100 mg kerran vuorokaudessa) oli 32 % suurempi kuin nuorten, ja plasman huippupitoisuus suureni 18 % verrattuna nuoriin, terveisiin koehenkilöihin (18–40-vuotiaisiin). Näiden muutosten ei kuitenkaan katsota olevan kliinisesti merkityksellisiä. Ikä ei vaikuta vildagliptiinin aikaan saamaan DPP-4:n estymiseen.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminnan vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin Child-Pugh-pisteiden perusteella lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievää vajaatoimintaa sairastavien 6 pisteestä vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 12 pisteeseen) verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus pieneni (lievää vajaatoimintaa sairastavien 20 % ja keskivaikeaa vajaatoimintaa sairastavien 8 %) vildagliptiinikerta-annoksen jälkeen, kun taas vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien altistus suureni 22 %. Suurin muutos (suureneminen tai pieneneminen) vildagliptiinialtistuksessa oli ~30 %, jonka ei katsota olevan kliinisesti merkitsevää. Maksasairauden vaikeusasteen ja vildagliptiinialtistuksen muutosten välillä ei ollut korrelaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta
Moniannoksinen, avoin tutkimus tehtiin arvioimaan vildagliptiinin farmakokinetiikkaa alhaisemmalla annoksella (50 mg kerran vuorokaudessa) kreatiniinipuhdistuman mukaan määriteltynä eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (lievä: 50 - < 80 ml/min, kohtalainen: 30 - < 50 ml/min, vaikea: < 30 ml/min) verrattuna normaaleihin terveisiin verrokkeihin.

Vildagliptiinin systeeminen altistus (AUC-arvo) nousi normaaleihin terveisiin verrokkeihin verrattuna keskimäärin1,4-kertaiseksi niillä potilailla, joilla oli lievä, 1,7-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 2-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Metaboliittien LAY151 ja BQS867 AUC-arvot nousivat keskimäärin 1,5-kertaiseksi potilailla, joilla oli lievä, 3-kertaiseksi potilailla, joilla oli kohtalainen ja vastaavasti 7-kertaiseksi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Rajoitettu kokemus loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavien potilaiden hoidossa viittaa siihen, että vildagliptiinialtistus on samankaltainen näillä potilailla kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. LAY151 -pitoisuus oli noin 2-3-kertaa korkeampi kuin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Vildagliptiinin poistuma hemodialyysissä oli rajallinen (3 % 3-4 tunnin hemodialyysijakson aikana 4 tuntia annostelun jälkeen).

Etniset ryhmät
Saatavissa olevat vähäiset tiedot viittaavat siihen, että rodulla ei ole merkittävää vaikutusta vildagliptiinin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koirilla havaittiin sydämensisäisten impulssien johtumisen viivästymistä vaikutuksettoman annoksen ollessa 15 mg/kg (7-kertainen ihmisen altistukseen nähden C_{max}:n perusteella).

Hiirillä ja rotilla havaittiin alveolaaristen vaahtomaisten makrofagien kertymistä keuhkoihin. Vaikutukseton annos rotille oli 25 mg/kg (5-kertainen ihmisen annostukseen nähden AUC-arvon perusteella) ja hiirille 750 mg/kg (142-kertainen ihmisen altistukseen nähden).

Koirilla havaittiin ruoansulatuselimistön oireita, etenkin ulosteiden pehmenemistä, limaisia ulosteita, ripulia ja suurempien annosten yhteydessä verta ulosteissa. Vaikutuksetonta annosta ei tutkittu.

Vildagliptiini ei ollut mutageeninen tavanomaisissa genotoksisuutta selvittäneissä *in vitro* ja *in vivo* tutkimuksissa.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä selvittäneissä rottatutkimuksissa ei tullut esiin näyttöä vildagliptiinin aiheuttamasta hedelmällisyyden, lisääntymiskyvyn tai alkion varhaiskehityksen heikkenemisestä. Alkio- ja sikiötoksisuutta arvioitiin rotilla ja kaniineilla. Rotilla havaittiin aaltomaisten kylkiluumuutosten esiintyvyyden lisääntyneen emon ruumiinpainoparametrien pienenemisen yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 75 mg/kg (10-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Kaniineilla havaittiin kehitysviiveisiin viittaavia sikiön painon alenemisia ja luuston muutoksia vain emon vaikean toksisuuden yhteydessä vaikutuksettoman annoksen ollessa 50 mg/kg (9-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Pre- ja postnataalista kehitystä selvittävä tutkimus tehtiin rotilla. Löydöksiä todettiin vain annoksilla ≥ 150 mg/kg esiintyneen emon toksisuuden yhteydessä, ja niitä olivat painon aleneminen ja ensimmäisen sukupolven jälkeläisten motoristen toimintojen heikkeneminen.

Kahden vuoden mittaisessa, rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa käytettiin enintään 900 mg/kg annoksia suun kautta (noin 200 kertaa ihmiselle suurimmilla suositelluilla annoksilla aiheutuva altistus). Vildagliptiinista johtuvaa kasvainten esiintyvyyden lisääntymistä ei havaittu. Toinen kahden vuoden mittainen karsinogeenisuustutkimus tehtiin hiirillä ja siinä käytettiin suun kautta annettavia annoksia, jotka olivat enintään 1000 mg/kg. Rintarauhasen adenokarsinooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 500 mg/kg (59-kertainen ihmisen altistukseen nähden) ja hemangiosarkooman esiintyvyyden havaittiin lisääntyneen vaikutuksettoman annoksen ollessa 100 mg/kg (16-kertainen ihmisen altistukseen nähden). Näiden kasvainten esiintyvyyden lisääntymisen hiirillä ei katsota muodostavan merkitsevää riskiä ihmiselle, koska vildagliptiini ja sen pääasiallinen metaboliitti eivät ole genotoksisia, kasvaimia esiintyi vain yhdellä lajilla ja koska kasvaimia havaittiin vain suurilla systeemisillä altistussuhteilla.

Cynomolgus-apinoilla tehdyssä 13 viikon mittaisessa toksisuustutkimuksessa todettiin iholeesioita annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk. Niitä esiintyi johdonmukaisesti ääreisosissa (käsissä, jaloissa, korvissa ja hännässä). Annoksella 5 mg/kg/vrk (vastaa suunnilleen ihmisen altistusta 100 mg:n annoksella) havaittiin vain rakkuloita. Ne korjaantuivat hoidon jatkamisesta huolimatta eikä niihin liittynyt histopatologisia poikkeavuuksia. Ihon hilseilyä ja kuoriutumista, rupia ja hännän haavaumia, jotka korreloivat histopatologisten muutosten kanssa, havaittiin annoksilla ≥ 20 mg/kg/vrk (noin kolminkertainen altistus ihmisen altistukseen 100 mg:n annoksilla). Hännän nekroottisia leesioita havaittiin annoksella ≥ 80 mg/kg/vrk. Annoksella 160 mg/kg/vrk hoidettujen apinoiden iholeesiot eivät korjautuneet 4 viikon lääkkeettömän jakson aikana.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi, vedetön
Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/Alumiini (PA/Al/PVC//Al) läpipainopakkaus
Pakkaukset sisältävät 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 tai 336 tablettia ja monipakkaukset sisältävät 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta).
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. syyskuuta 2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23 heinäkuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla http://www.ema.europa.eu

LIITE II

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

YKSIKKÖPAKKAUKSEN PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galvus 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Galvus 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN ULKOPAKKAUS (SISÄLTÄEN KANSALLISEN BLUE BOX-TEKSTIN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galvus 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

Monipakkaus: 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta).

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/414/018 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Galvus 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN VÄLIKOTELO (ILMAN KANSALLISTA BLUE BOX-TEKSTIÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galvus 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia (ks. tarkemmat tiedot pakkausselosteesta).

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti

112 tablettia. Monipakkauksen osa. Ei myytäväksi erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/414/018 336 tablettia (kolme 112 tabletin pakkausta)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Galvus 50 mg

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Galvus 50 mg tabletit
vildagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Galvus 50 mg tabletit
vildagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Galvus on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Galvus-valmistetta
3. Miten Galvus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Galvus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Galvus on ja mihin sitä käytetään

Galvus-valmisteen sisältämä vaikuttava aine, vildagliptiini, kuuluu suun kautta otettaviksi diabeteslääkkeiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään.

Galvus-valmistetta käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon. Sitä käytetään, kun diabetesta ei saada hallintaan pelkän ruokavalion ja liikunnan avulla. Se auttaa veren sokeripitoisuuden säätelemisessä. Lääkärisi määrää Galvus-valmistetta joko yksinään tai tiettyjen muiden jo käyttämiesi diabeteslääkkeiden kanssa, jos niillä ei ole saatu aikaiseksi riittävää tehoa diabeteksen hallinnassa.

Tyypin 2 diabetes kehittyy, jos elimistö ei tuota riittävästi insuliinia tai jos elimistön tuottama insuliini ei toimi asianmukaisella tavalla. Se voi kehittyä myös, jos elimistö tuottaa liikaa glukagonia.

Insuliini on aine, joka auttaa pienentämään veren sokeripitoisuutta, etenkin ruokailun jälkeen. Glukagoni on aine, joka käynnistää sokerin tuotannon maksassa ja aiheuttaa siten veren sokeripitoisuuden suurenemista. Haima tuottaa kumpaakin näistä aineista.

Galvus-valmisteen vaikutustapa
Galvus-valmisteen vaikutuksesta haima tuottaa enemmän insuliinia ja vähemmän glukagonia. Tämä auttaa veren sokeripitoisuuden säätelemisessä. Tämän lääkkeen on osoitettu alentavan veren sokeripitoisuutta, mikä saattaa estää diabeteksen aiheuttamia muita sairauksia. Vaikka aloitatkin nyt lääkityksen diabeteksen hoitoon, on tärkeää jatkaa ruokavalion ja/tai liikuntaohjelman noudattamista siten kuin sinulle on suositeltu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Galvus-valmistetta

Älä ota Galvus-valmistetta

- jos olet allerginen vildagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen vildagliptiinille tai Galvus-valmisteen jollekin muulle aineelle, älä ota tätä lääkettä, vaan kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Galvus-valmistetta

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (elimistösi ei tuota insuliinia) tai jos sinulla on diabeettinen ketoasidoosi
- jos käytät diabeteslääkkeenä jotakin sulfonyyliureavalmistetta (lääkäri saattaa pienentää sulfonyyliurea-annostasi verensokerin liiallisen laskun [hypoglykemian] välttämiseksi, jos käytät sulfonyyliureaa yhdessä Galvus-valmisteen kanssa)
- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus (sinun tulee ottaa alhaisempi Galvus-annos)
- jos saat dialyysihoitoa
- jos sinulla on maksasairaus
- jos kärsit sydämen vajaatoiminnasta
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Jos olet käyttänyt vildagliptiinia aikaisemmin, mutta sinun piti lopettaa sen käyttö maksasairauden takia, sinun ei tule käyttää tätä lääkettä.

Diabetekseen liittyy yleisenä komplikaationa diabeettisia ihovaurioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta. Sinua kehotetaan kiinnittämään huomiota Galvus-hoidon aikana ilmaantuviin rakkuloihin tai haavaumiin. Jos tällaisia ilmaantuu, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Maksasi toiminta tutkitaan erillisellä testillä ennen Galvus-hoidon aloittamista, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen ajoittain, jotta mahdolliset maksaentsyymiarvojen suurenemiset voidaan havaita mahdollisimman aikaisessa vaiheessa.

Lapset ja nuoret
Galvus-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon ei suositella.

Muut lääkevalmisteet ja Galvus
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Lääkärisi saattaa katsoa tarpeelliseksi muuttaa Galvus-annostasi, jos käytät muita lääkkeitä kuten:

- tiatsideja tai muita diureetteja (kutsutaan myös nesteenpoistolääkkeiksi)
- kortikosteroideja (käytetään tavallisesti tietynlaisten tulehdusten hoitamiseen)
- kilpirauhaslääkkeitä
- tiettyjä hermostoon vaikuttavia lääkkeitä.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun ei tule käyttää Galvus-valmistetta raskauden aikana. Ei tiedetä, erittyykö Galvus äidinmaitoon. Sinun ei tule käyttää Galvus-valmistetta, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Jos sinua huimaa Galvus-valmisteen käytön aikana, älä aja äläkä käytä koneita.

Galvus sisältää laktoosia
Galvus sisältää laktoosia (maitosokeri). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Galvus sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Galvus-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon ja milloin Galvus-valmistetta otetaan
Otettavien Galvus-tablettien määrä riippuu kunkin potilaan tilasta. Lääkärisi kertoo sinulle otettavien Galvus-tablettien tarkan määrän. Enimmäisvuorokausiannos on 100 mg.

Tavanomainen Galvus-annos on joko
- 50 mg vuorokaudessa aamuisin yhtenä annoksena, jos käytät Galvus-valmistetta yhdessä sulfonyyliurea-nimisen lääkkeen kanssa.

- 100 mg vuorokaudessa jaettuna 50 mg:n annokseen aamuisin ja 50 mg:n annokseen iltaisin, jos käytät Galvus-valmistetta yksinään, yhdessä metformiini -nimisen lääkkeen tai glitatsonin kanssa, yhdessä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa tai yhdessä insuliinin kanssa.

- 50 mg vuorokaudessa aamuisin, jos sinulla on keskivaikea tai vaikea munuaissairaus tai saat dialyysihoitoa.

Miten Galvus-valmistetta otetaan
- Niele tabletit kokonaisina veden kanssa.

Miten pitkään Galvus-valmistetta otetaan
- Ota Galvus-valmistetta päivittäin niin kauan kuin lääkärisi on määrännyt. Voit joutua käyttämään tätä lääkitystä pitkään.
- Lääkärisi seuraa tilaasi säännöllisesti tarkistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos otat enemmän Galvus-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos otat liian monta Galvus-tablettia tai jos joku muu on ottanut lääkettäsi, **ota heti yhteyttä lääkäriisi**. Saatat tarvita lääkärinhoitoa. Jos sinun on mentävä lääkäriin tai sairaalaan, ota lääkepakkaus mukaasi.

Jos unohdat ottaa Galvus-valmistetta
Jos unohdat ottaa lääkeannoksen, ota se heti, kun muistat. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jos on melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtamasi annos ottamatta. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

Jos lopetat Galvus-valmisteen käytön
Älä keskeytä Galvus-valmisteen käyttämistä, ellei lääkärisi niin määrää. Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkityksen kestosta, käänny lääkärisi puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Osa oireista saattaa vaatia välitöntä lääkärinhoitoa:
Lopeta Galvus-valmisteen käyttö ja mene heti lääkärin vastaanotolle, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia:

- Angioedeema (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta): Oireisiin kuuluu kasvojen, kielen tai kurkun turpoamista, nielemisvaikeuksia, hengitysvaikeuksia, äkillisesti ilmaantunutta ihottumaa tai nokkosihottumaa, jotka ovat ”angioedeema” –nimiseen reaktioon mahdollisesti liittyviä oireita.
- Maksasairaus (hepatiitti) (esiintyvyys tuntematon). Oireisiin kuuluu ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista, jotka ovat maksasairauteen (hepatiitti) mahdollisesti liittyviä oireita.
- Haimatulehdus (pankreatiitti) (harvinainen: voi esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta): Oireisiin kuuluu voimakas ja keskeytymätön kipu vatsassa, joka voi säteillä selkään ja lisäksi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Muita haittavaikutuksia

Joillain Galvus-valmistetta käyttäneillä potilailla on esiintynyt seuraavia haittavaikutuksia:

- Hyvin yleiset (voivat esiintyä yli 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): kurkkukipu, nenän vuotaminen, kuume.
- Yleiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 10:stä): kutiava ihottuma, vapina, päänsärky, huimaus, lihaskipu, nivelkipu, ummetus, käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus (edeema), voimakas hikoilu, oksentelu, vatsakipu ja vatsan alueen kipu, ripuli, närästys, pahoinvointi, näön hämärtyminen.
- Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 100:sta): painon nousu, vilunväristykset, heikotus, seksuaalinen toimintahäiriö, alhainen verensokeri, ilmavaivat.
- Harvinaiset (voivat esiintyä enintään 1 lääkkeen käyttäjällä 1 000:sta): haimatulehdus.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu myös seuraavia haittavaikutuksia:

- Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin): paikallinen ihon tai rakkuloiden kuoriutuminen, ihon verisuonten tulehdus (vaskuliitti), joka voi aiheuttaa ihottumaa tai pistemäistä punoitusta ihon pinnan alla tai mustelmia.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Galvus-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä sellaista Galvus-pakkausta, joka on vaurioitunut tai jos siinä on merkkejä peukaloinnista.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Galvus sisältää

- Vaikuttava aine on vildagliptiini.
  Yksi tabletti sisältää 50 mg vildagliptiinia.
- Muut aineet ovat vedetön laktoosi, mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot
Galvus 50 mg -tabletit ovat pyöreitä, valkoisia tai vaalean kellertäviä ja litteitä, ja niissä on toisella puolella merkintä ”NVR” ja toisella puolella ”FB”.

Galvus 50 mg on saatavilla 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 tai 336 tabletin pakkauksissa ja kolmesta 112 tablettia sisältävästä kotelosta koostuvissa monipakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanti

Valmistaja
Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla http://www.ema.europa.eu