

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Galvus 50 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 47,82 mg laktoze (brezvodne).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela do svetlo rumenkasta, okrogla (premera 8 mm) tableta z ravnima ploskvama in zaobljenim robom ter oznakama "NVR" na eni strani in "FB" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Vildagliptin je indiciran kot dodatek dieti in telesni dejavnosti za izboljšanje urejenosti glikemije pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2:

- kot monoterapija pri bolnikih, za katere metformin ni primeren zaradi kontraindikacij ali neprenašanja,
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, kar vključuje insulin, kadar ta ne zagotavljajo zadostne urejenosti glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za razpoložljive podatke o različnih kombinacijah).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Pri uporabi v monoterapiji, v kombinaciji z metforminom, v kombinaciji s tiazolidindionom, v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino ali v kombinaciji z insulinom (z metforminom ali brez njega), je priporočeni dnevni odmerek vildagliptina 100 mg, ki ga vzamete kot en odmerek 50 mg zjutraj in en odmerek 50 mg zvečer.

V kombinaciji s sulfonilsečnino je priporočeni dnevni odmerek vildagliptina 50 mg, in sicer zjutraj. Pri tej skupini bolnikov vildagliptin v odmerku 100 mg dnevno ni bil učinkovitejši od odmerka 50 mg dnevno.

Kadar bolnik jemlje to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Odmerki nad 100 mg niso priporočljivi.

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Galvus, naj ga vzame takoj, ko se spomni. Na isti dan ne sme vzeti dvojnega odmerka zdravila.

Varnost in učinkovitost vildagliptina v tretirnem zdravljenju v kombinaciji z metforminom in tiazolidindionom ni bila ugotovljena.

Drugi podatki o posebnih skupinah bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Za starejše bolnike prilagajanje odmerkov ni potrebno (glejte tudi poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Za bolnike z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 ml/min) prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo (ESRD - end-stage renal disease) je priporočeni odmerek zdravila Galvus 50 mg enkrat na dan (glejte tudi poglavja 4.4, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravila Galvus ne smejo uporabljati bolniki z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) ali aspartat-aminotransferaze (AST) nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (upper limit of normal - ULN) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Galvus pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) ni priporočljiva. Varnost in učinkovitost zdravila Galvus pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte tudi poglavje 5.1).

Način uporabe

Peroralna uporaba

Zdravilo Galvus se lahko jemlje z obrokom ali brez njega (glejte tudi poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravilo Galvus ne more nadomestiti zdravljenja z insulinom pri bolnikih, ki potrebujejo insulin. Zdravila Galvus se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ESRD na hemodializi so izkušnje omejene, zato je treba zdravilo Galvus pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte tudi poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Galvus se ne sme uporabljati pri bolnikih z okvaro jeter, vključno z bolniki, ki imajo pred zdravljenjem vrednosti ALT ali AST nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2).

Spremljanje jetrnih encimov

Poročali so o redkih primerih motenega delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Galvus je treba opraviti pregled jetrnih testov za določitev bolnikovih izhodiščnih vrednosti. Delovanje jeter je treba v prvem letu zdravljenja z zdravilom Galvus spremljati vsake 3 mesece in občasno tudi kasneje. Bolnikom, pri katerih pride do zvišanja vrednosti aminotransferaz, je treba za potrditev opraviti še drugo preiskavo delovanja jeter, nato pa jih je treba spremljati s pogostimi pregledi jetrnih testov, dokler se nenormalni izvid(i) ne normalizira(jo). Če zvišanje AST ali ALT na ali nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti vztraja, je priporočena prekinitve zdravljenja z zdravilom Galvus.

Bolniki, pri katerih pride do ikterusa ali drugih znakov, ki nakazujejo moteno delovanje jeter, morajo prekiniti zdravljenje z zdravilom Galvus.

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Galvus in normalizaciji vrednosti jetrnih testov se zdravljenja z zdravilom Galvus ne sme ponovno uvesti.

Srčno popuščanje

Rezultati kliničnega preskušanja vildagliptina pri bolnikih iz funkcijskih razredov I-III po klasifikaciji Newyorškega združenja za srce (New York Heart Association, NYHA) so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom v primerjavi s placebom ni povzročalo spremembe funkcije levega prekata ali poslabšanja že prej prisotnega kongestivnega popuščanja srca. Kliničnih izkušenj pri bolnikih iz funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA, ki so prejeli vildagliptin, je še vedno malo, rezultati pa niso prepričljivi (glejte poglavje 5.1).

Iz kliničnih preskušanj ni nobenih izkušenj z uporabo vildagliptina pri bolnikih iz funkcijskega razreda IV po klasifikaciji NYHA, zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočena.

Kožne spremembe

V nekliničnih toksikoloških študijah so poročali o kožnih spremembah, med drugim o mehurčastem izpuščaju in razjedah na okončinah opic (glejte poglavje 5.3). V kliničnih študijah niso opazili zvišane incidence kožnih sprememb, vendar je pri bolnikih s kožnimi obolenji kot zapletom sladkorne bolezni obseg izkušenj omejen. Poleg tega so v obdobju trženja zdravila poročali o mehurčastih in eksfoliacijskih kožnih spremembah. Zato je v okviru rutinske oskrbe sladkornih bolnikov priporočeno opazovanje kože glede kožnih sprememb kot so mehurčast izpuščaj ali razjede na koži.

Akutni pankreatitis

Uporabo vildagliptina povezujejo s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je potrebno obvestiti o značilnem simptomu akutnega pankreatitisa.

Če obstaja sum na pankreatitis, je potrebno prenehati z jemanjem vildagliptina, če pa je diagnoza akutnega pankreatitisa potrjena, bolnik ne sme ponovno začeti z jemanjem vildagliptina. Pri bolnikih z anamnezo akutnega pankreatitisa je potrebna previdnost.

Hipoglikemija

Znano je, da sulfonilsečnine povzročajo hipoglikemijo. Pri bolnikih, ki prejemajo vildagliptin v kombinaciji s sulfonilsečnino, je lahko tveganje za hipoglikemijo povečano, zato je treba razmisliti o nižjem odmerku sulfonilsečnine, da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vildagliptin ima le majhno možnost medsebojnega delovanja s sočasno uporabljenimi zdravili. Ker vildagliptin ni niti substrat encima citokrom P (CYP) 450 niti ne zavira ali inducira encima CYP 450, ni verjetno, da bi prišlo do interakcij z učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji teh encimov.

Kombinacija s pioglitazonom, metforminom in gliburidom

Rezultati študij s temi peroralnimi antidiabetiki niso pokazali nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Digoksin (substrat P-glikoproteina), varfarin (substrat CYP2C9)

Klinične študije na zdravih prostovoljcih niso pokazale nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Vendar pa le-teh niso ugotavljali pri ciljni populaciji.

Kombinacija z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom ali simvastatinom

Na zdravih prostovoljcih so izvajali klinične študije medsebojnega delovanja z amlodipinom, ramiprilom, valsartanom in simvastatinom. V teh študijah niso opazili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij pri sočasni uporabi vildagliptina.

Kombinacija z zaviralci angiotenzinske konvertaze

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zaviralce angiotenzinske konvertaze, je lahko prisotno povečano tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.8).

Kot velja za druga peroralna antidiabetična zdravila, lahko določene učinkovine, med drugim tiazidi, kortikosteroidi, ščitnični hormoni in simpatikomimetiki, zmanjšajo hipoglikemični učinek vildagliptina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi vildagliptina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja pri visokih odmerkih (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zaradi nezadostnih podatkov o uporabi med nosečnostjo pri ljudeh zdravila Galvus ne smete uporabljati pri nosečnicah.

Dojenje

Ni znano, ali se vildagliptin izloča v materino mleko. Študije so pokazale, da se pri živalih vildagliptin izloča v mleko. Zdravila Galvus se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Študij o vplivu zdravila Galvus na plodnost pri ljudeh niso izvajali (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, pri katerih prihaja do neželenega učinka v obliki omotičnosti, naj se izogibajo vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Podatke o varnosti so pridobili pri skupno 5451 bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v dnevni odmerku 100 mg (50 mg dvakrat dnevno) v randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, ki so trajala najmanj 12 tednov. Od teh bolnikov jih je 4622 prejelo vildagliptin kot monoterapijo, 829 bolnikov pa je prejelo placebo.

Neželeni učinki v teh preskušanjih so bili večinoma blagi in prehodne narave, zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekinjati. Povezave med neželenimi učinki in starostjo, etnično pripadnostjo, trajanjem zdravljenja ali velikostjo dnevnega odmerka niso ugotovili. O hipoglikemiji so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin sočasno s sulfonilsečnino in insulinom. Pri uporabi vildagliptina so poročali o tveganju za akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

V spodnjih preglednicah so po organskih sistemih in po absolutni pogostnosti za vsako indikacijo navedeni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Galvus v dvojno slepih študijah kot monoterapijo ali v shemah zdravljenja z dodatno terapijo. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin kot monoterapijo ali kot dodatno terapijo v kontroliranih kliničnih študijah in v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila

Organski sistem – neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	
nazofaringitis	zelo pogosti
okužba zgornjih dihal	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija	občasni
Bolezni živčevja	
omotičnost	pogosti
glavobol	pogosti
tremor	pogosti
Očesne bolezni	
zamegljen vid	pogosti
Bolezni prebavil	
obstipacija	pogosti
navzea	pogosti
gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti
diareja	pogosti
bolečine v trebuhu, vključno z zgornjim delom trebuha	pogosti
bruhanje	pogosti
flatulenca	občasni
pankreatitis	redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
hepatitis	pogostnost neznana*
Bolezni kože in podkožja	
hiperhidroza	pogosti
izpuščaj	pogosti
srbenje	pogosti
dermatitis	pogosti
urtikarija	občasni
eksfoliativne in bulozne kožne spremembe, vključno z buloznim pemfigoidom	pogostnost neznana*
kožni vaskulitis	pogostnost neznana*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
artralgiya	pogosti
mialgiya	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	
erektilna disfunkcija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
astenija	pogosti
periferni edemi	pogosti
utrujenost	občasni
mrazenje	občasni
Preiskave	
nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije	občasni
povečanje telesne mase	občasni
* na osnovi izkušenj v obdobju trženja zdravila	

Opis izbranih neželenih učinkov

Okvara jeter

Poročali so o redkih primerih motenj delovanja jeter (vključno s hepatitisom). V teh primerih bolniki večinoma niso imeli niti simptomov niti kliničnih posledic, izvidi jetrnih testov pa so se ponovno normalizirali po prekinitvi zdravljenja. V podatkih iz kontroliranih preskušanj z monoterapijo in iz tistih z dodanim zdravilom, ki so trajala do 24 tednov, so bile incidence zvišanj ALT ali AST na ali nad 3-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (zvišanje opredeljeno kot prisotno na vsaj dveh zaporednih izvidih ali na zadnjem obisku v času zdravljenja) 0,2 % za vildagliptin 50 mg enkrat dnevno, 0,3 % za vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno in 0,2 % za vsa primerjalna zdravila. Ta zvišanja vrednosti aminotransferaz so bila večinoma asimptomatska, neprogresivne narave in niso bila povezana s holestazo ali z ikterusom.

Angioedem

Poročali so o redkih primerih angioedema, do katerega je prišlo ob jemanju vildagliptina enako pogosto kot pri kontrolnih bolnikih. O večjem deležu primerov so poročali ob jemanju vildagliptina v kombinaciji z zaviralcem angiotenzinske konvertaze (zaviralcem ACE). Neželeni učinki so bili večinoma blagi in so izzveneli kljub nadaljevanju zdravljenja z vildagliptinom.

Hipoglikemija

Pojavljanje hipoglikemije je bilo občasno pri bolnikih, ki so uporabljali vildagliptin v monoterapiji (0,4 %) v primerjalnih kontroliranih študijah monoterapije z aktivnim primerjalnim zdravilom ali s placebom (0,2 %). Pri tem niso poročali o nobenem primeru hude ali resne hipoglikemije. Pri uporabi vildagliptina kot dodatka metforminu je do hipoglikemije prišlo pri 1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju pioglitazona je do hipoglikemije prišlo pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine je do hipoglikemije prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 0,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri dodajanju sulfonilsečnine in metformina je do hipoglikemije prišlo pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 1,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin v kombinaciji z insulinom, je bila incidenca hipoglikemije 14 % v skupini z vildagliptinom in 16 % v skupini s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju vildagliptina so omejeni.

Simptomi

Podatki o verjetnih simptomih prevelikega odmerjanja temeljijo na študiji prenašanja naraščajočih odmerkov, izvedeni na zdravih osebah, ki so prejemale zdravilo Galvus 10 dni. Pri 400 mg je v treh primerih prišlo do bolečin v mišicah in v posameznih primerih do blage in prehodne parestezije, povišane telesne temperature, edemov in prehodnega zvišanja koncentracije lipaz. Pri 600 mg je pri eni osebi prišlo do otekanja rok in stopal ter zvišanja koncentracij kreatin-kinaze (CK), aspartat-aminotransferaze (AST), C-reaktivnega proteina (CRP) in mioglobina. Pri treh drugih osebah je prišlo do otekanja stopal, v dveh primerih s parestezijami. Vsi simptomi in nenormalni laboratorijski izvidi so izzveneli brez zdravljenja po prekinitvi jemanja preiskovanega zdravila.

Obravnava

V primeru zaužitja prevelikega odmerka je priporočeno podporno zdravljenje. Vildagliptina se ne da odstraniti s hemodializo, vendar je s hemodializo mogoče odstraniti glavni hidrolizni metabolit (LAY 151).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH02

Vildagliptin iz skupine spodbujevalcev Langerhansovih otočkov je močan in selektiven zaviralec DPP-4.

Mehanizem delovanja

Uporaba vildagliptina povzroči hitro in popolno zaviranje delovanja DPP-4, kar povzroča zvišanje endogenih koncentracij hormonov inkretinov GLP-1 (glukagonu podoben peptid 1; glucagon-like peptide 1) in GIP (od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid; glucose-dependent insulinotropic polypeptide) na tešče in po obroku.

Farmakodinamični učinki

Z zviševanjem endogenih koncentracij hormonov inkretinov vildagliptin okrepi občutljivost celic beta za glukozo, kar izboljša od glukoze odvisno izločanje insulina. Zdravljenje z vildagliptinom v odmerkih 50-100 mg dnevno je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 pomembno izboljšalo vrednosti kazalcev delovanja beta celic, vključno z modelom ocene homeostaze HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), razmerjem med proinsulinom in insulinom ter merjenjem odzivnosti beta celic po obroku s pogostim vzorčenjem. Pri osebah brez sladkorne bolezni (z normalnimi koncentracijami glukoze v krvi) vildagliptin ne spodbuja izločanja insulina in ne znižuje koncentracije glukoze.

Z zviševanjem endogenih koncentracij GLP-1 vildagliptin okrepi tudi občutljivost celic alfa za glukozo, kar povzroči ustreznejše izločanje glukagona glede na koncentracijo glukoze.

Pri hiperglikemiji zaradi zvišanih koncentracij hormonov inkretinov pride do dodatnega zvišanja razmerja insulin/glukagon, kar povzroči zmanjšanje tvorbe glukoze v jetrih na tešče in po obroku, to pa zniža koncentracije glukoze v krvi.

Pri zdravljenju z vildagliptinom niso opažali počasnejšega praznjenja želodca, kar je sicer znan učinek pri zvišanih koncentracijah GLP-1.

Klinična učinkovitost in varnost

V dvojno slepih kontroliranih kliničnih preskušanjih s placebom ali s primerjalnim zdravilom, med katerimi so nekatera trajala tudi več kot 2 leti, je bilo vključenih več kot 15 000 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. V teh študijah je vildagliptin prejelo več kot 9000 bolnikov in sicer v dnevnem odmerku 50 mg enkrat dnevno, 50 mg dvakrat dnevno ali 100 mg enkrat dnevno. Odmerke 50 mg vildagliptina enkrat dnevno ali 100 mg dnevno je prejelo več kot 5000 moških in več kot 4000 žensk. Več kot 1900 bolnikov, ki so prejeli odmerke 50 mg vildagliptina enkrat dnevno ali 100 mg dnevno, je bilo starih 65 let ali več. V teh preskušanjih so vildagliptin v monoterapiji prejeli bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, v kombinaciji z drugimi zdravili pa tisti bolniki, pri katerih sladkorna bolezen ni bila dovolj dobro urejena z drugimi antidiabetičnimi zdravili.

V celoti je vildagliptin bodisi v monoterapiji bodisi v kombinaciji z metforminom, s sulfonilsečnino ali s tiazolidindionom izboljšal urejenost glukoze v krvi, kar se je pokazalo kot klinično pomembno znižanje vrednosti HbA_{1c} od izhodišča do časa opazovanja v študiji (glejte preglednico 2).

V kliničnih preskušanjih je bil obseg znižanja vrednosti HbA_{1c} večji pri bolnikih z višjo izhodiščno vrednostjo HbA_{1c}.

V 52-tedenskem dvojno slepem kontroliranem preskušanju je vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) znižal vrednost izhodiščnega HbA_{1c} za 1 % v primerjavi z znižanjem za 1,6 % pri metforminu (titriranem do 2 g/dan), pri tem pa statistično ni bilo mogoče potrditi, da vildagliptin ni manj učinkovit od metformina (ne-inferiornost). Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, so poročali o pomembno nižji incidenci gastrointestinalnih neželenih učinkov v primerjavi s tistimi, ki so prejeli metformin.

V 24-tedenskem dvojno slepem kontroliranem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) z rosiglitazonom (8 mg enkrat dnevno). Pri bolnikih s povprečno izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} 8,7 % je pri vildagliptinu prišlo do povprečnega znižanja za 1,20 %, pri rosiglitazonu pa za 1,48 %. Pri bolnikih, ki so prejeli rosiglitazon, je v povprečju prišlo do povečanja telesne mase za 1,6 kg v nasprotju s tistimi, ki so prejeli vildagliptin, pri katerih ni prišlo do povečanja telesne mase (-0,3 kg). Incidenca perifernih edemov je bila nižja v skupini z vildagliptinom v primerjavi s skupino z rosiglitazonom (2,1 % v primerjavi s 4,1 %).

V kliničnem preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) z gliklazidom (do 320 mg na dan). Po dveh letih je pri uporabi vildagliptina prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,5 %, pri uporabi gliklazida pa za 0,6 % od povprečne izhodiščne vrednosti 8,6 %, pri tem pa statistično ni bilo mogoče potrditi, da vildagliptin ni manj učinkovit od gliklazida (ne-inferiornost). Vildagliptin je bil povezan z manjšo pogostnostjo hipoglikemij (0,7 %) kot gliklazid (1,7 %).

V 24-tedenskem preskušanju so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat dnevno) s pioglitazonom (30 mg enkrat dnevno) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (s povprečnim dnevnim odmerkom 2020 mg). Pri dodajanju vildagliptina metforminu je prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,9 % od izhodiščne vrednosti 8,4 %, pri dodajanju pioglitazona metforminu pa do znižanja za 1,0 %. Pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli pioglitazon, je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 1,9 kg v primerjavi z povečanjem za 0,3 kg pri bolnikih, ki so poleg metformina prejeli vildagliptin.

V preskušanju, ki je trajalo 2 leti, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z glimepiridom (do 6 mg/dan, s povprečnim odmerkom 4,6 mg po 2 letih) pri bolnikih, ki so prejeli metformin (v povprečnem dnevnem odmerku 1894 mg). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,4 %, pri dodajanju glimepirida metforminu pa za 0,5 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 7,3 %. Pri uporabi vildagliptina je prišlo do zmanjšanja telesne mase za 0,2 kg, pri uporabi glimepirida pa do povečanja za 1,6 kg. V skupini z vildagliptinom je bila incidenca hipoglikemije bistveno nižja (1,7 %) kot v skupini z glimepiridom (16,2 %). Po določenem času v študiji (po 2 letih) je bila v obeh skupinah vrednost HbA_{1c} podobna izhodiščni, medtem ko je telesna masa ostala spremenjena, obdržale pa so se tudi spremembe glede hipoglikemij.

V preskušanju, ki je trajalo 52 tednov, so primerjali vildagliptin (50 mg dvakrat na dan) z gliklazidom (v povprečnem dnevnem odmerku 229,5 mg) pri bolnikih z neustrezno urejeno sladkorno boleznijo ob zdravljenju z metforminom (z izhodiščnim odmerkom metformina 1928 mg/dan). Po 1 letu je pri dodajanju vildagliptina metforminu prišlo do povprečnega znižanja vrednosti HbA_{1c} za 0,81 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,4 %), pri dodajanju gliklazida metforminu pa za 0,85 % (povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,5 %); pri tem so s statistično značilnostjo potrdili ne-inferiornost (95% IZ -0,11 – 0,20). Pri uporabi vildagliptina je prišlo do povečanja telesne mase za 0,1 kg v primerjavi s povečanjem telesne mase za 1,4 kg pri uporabi gliklazida.

V preskušanju, ki je trajalo 24 tednov, so pri bolnikih, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen, ocenjevali učinkovitost začetnega zdravljenja s fiksno kombinacijo vildagliptina in metformina (odmerek so postopno titrirali do 50 mg/500 mg dvakrat na dan ali do 50 mg/1000 mg dvakrat na dan). Odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/1000 mg dvakrat na dan je znižal vrednost HbA_{1c} za 1,82 %, odmerek kombinacije vildagliptin/metformin 50 mg/500 mg dvakrat na dan za 1,61 %, metformin 1000 mg dvakrat na dan za 1,36 % in vildagliptin 50 mg dvakrat na dan za 1,09 % od povprečne izhodiščne vrednosti HbA_{1c} 8,6 %. Pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥10.0% so opazili večje znižanje vrednosti HbA_{1c}.

24-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preskušanje za oceno učinka zdravljenja z vildagliptinom v odmerku 50 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom so izvedli pri 515 bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (N=294) ali hudo okvaro ledvic (N=221). Ob izhodišču je prejelo insulin 68,8 % bolnikov z zmerno okvaro ledvic (povprečno 56 enot insulina na dan) in 80,5 % bolnikov s hudo okvaro ledvic (povprečno 51,6 enot insulina na dan). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je vildagliptin statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 7,9 % v primerjavi s placebom (z razliko -0,53 %). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je vildagliptin statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 7,7 % v primerjavi s placebom (z razliko -0,56 %).

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 318 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z metforminom (v odmerku ≥ 1500 mg na dan) in glimepiridom (v odmerku ≥ 4 mg na dan). Vildagliptin je v kombinaciji z metforminom in glimepiridom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. Povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % je z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,76 %.

V 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom kontroliranim preskušanju so pri 449 bolnikih ocenjevali učinkovitost in varnost vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) v kombinaciji s stabilnim odmerkom bazalnega ali dvofaznega insulina (v povprečnem dnevnem odmerku 41 enot) in s sočasno uporabo metformina (N=276) ali brez sočasne uporabe metformina (N=173). Vildagliptin je v kombinaciji z insulinom statistično značilno znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom. V celotni populaciji je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} od povprečne izhodiščne vrednosti 8,8 % z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,72 %. V podskupini bolnikov, ki so prejeli insulin in sočasno metformin, je povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} z upoštevanjem vrednosti pri uporabi placeba znašalo 0,63 %, v skupini brez sočasne uporabe metformina pa 0,84 %. V celotni populaciji je bila pogostnost hipoglikemije v skupini z vildagliptinom 8,4 %, v skupini s placebom pa 7,2 %. Pri bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, ni prišlo dopovečanja telesne mase (+ 0,2 kg), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa je prišlo do zmanjšanja telesne mase (- 0,7 kg).

V drugi 24-tedenski študiji pri bolnikih z napredovalo sladkorno boleznijo tipa 2, ki ni bila ustrezno urejena z insulinom (kratkodelujočim in dolgodelujočim, s povprečnim odmerkom insulina 80 i.e. na dan), je bilo povprečno znižanje vrednosti HbA_{1c} pri dodatku vildagliptina (v odmerku 50 mg dvakrat na dan) statistično značilno večje kot pri uporabi placeba poleg insulina (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Pogostnost hipoglikemij je bila manjša v skupini z vildagliptinom kot v skupini s placebom (22,9 % v primerjavi z 29,6 %).

52-tedensko multicentrično, randomizirano, dvojno slepo preskušanje so izvedli pri bolnikih, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 in kongestivno popuščanje srca (funkcijskih razredov I-III po klasifikaciji NYHA) za oceno učinka zdravljenja z vildagliptinom v odmerku 50 mg dvakrat dnevno (N=128) v primerjavi s placebom (N=126), in sicer za oceno učinka na iztisni delež levega prekata (angl. left-ventricular ejection fraction, LVEF). Vildagliptin ni povzročal spremembe funkcije levega prekata ali poslabšanja že prej prisotnega kongestivnega popuščanja srca. Dogodki, ki so jih ocenili kot kardiovaskularne, so bili približno enako pogosti v obeh študijskih skupinah. V skupini bolnikov s srčnim popuščanjem funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA, ki so prejeli vildagliptin, je bilo več s srcem povezanih dogodkov v primerjavi s placebom, vendar je bilo tveganje za kardiovaskularne bolezni ob izhodišču bolj ugodno v skupini s placebom, skupno število dogodkov pa je bilo majhno, zato ni mogoče postaviti trdnih zaključkov. Vildagliptin je po 16 tednih statistično značilno bolj znižal vrednost HbA_{1c} v primerjavi s placebom (z razliko 0,6 %) od povprečne vrednosti ob izhodišču 7,8 %. V podskupini bolnikov funkcijskega razreda III po klasifikaciji NYHA je prišlo do manjšega znižanja vrednosti HbA_{1c} v primerjavi z uporabo placeba (z razliko 0,3 %), vendar je pomen te ugotovitve omejen zaradi majhnega števila bolnikov (N=44). Pogostnost hipoglikemije pri vseh bolnikih, ki so prejeli vildagliptin je znašala 4,7 %, pri tistih, ki so prejeli placebo pa 5,6 %.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so izvedli petletno multicentrično randomizirano dvojno slepo študijo (VERIFY) za oceno učinka zdravljenja s kombinacijo vildagliptina in metformina (N = 998) v primerjavi s standardno oskrbo z začetnim zdravljenjem z metforminom v monoterapiji in kasnejšo uvedbo kombinacije z vildagliptinom (skupina z zaporednim zdravljenjem) (N = 1003) pri bolnikih z novo odkrito sladkorno boleznijo tipa 2. Režima zdravljenja s kombinacijo vildagliptina 50 mg dvakrat na dan skupaj z metforminom je v petletnem poteku študije omogočil statistično značilno in klinično pomembno relativno zmanjšanje tveganja za "čas do potrjenega neuspeha začetnega zdravljenja" (vrednost HbA_{1c} ≥ 7 %) v primerjavi z uporabo metformina v monoterapiji pri zdravljenju bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki prej še niso prejeli nobenih zdravil za sladkorno bolezen (razmerje ogroženosti, HR: 0,51 [0,45; 0,58], 95-odstotni interval zaupanja; p<0,001). Incidenca neuspeha začetnega zdravljenja (vrednost HbA_{1c} ≥ 7 %) je bila v skupini z zgodnjim zdravljenjem s kombinacijo 43,6 % (pri 429 bolnikih), v skupini z zaporednim zdravljenjem pa 62,1 % (pri 614 bolnikih).

Kardiovaskularno tveganje

Izvedli so metaanalizo podatkov o dogodkih, ki so jih neodvisno in prospektivno ocenili kot kardiovaskularne v 37 kliničnih študijah faze III in IV z monoterapijo in s kombinacijo zdravil, ki so trajale do več kot 2 leti (s povprečnim trajanjem izpostavljenosti vildagliptinu 50 tednov, primerjalnim zdravilom pa 49 tednov). Rezultati te metaanalize so pokazali, da zdravljenje z vildagliptinom ni povezano z večjim kardiovaskularnim tveganjem kot zdravljenje s primerjalnimi zdravili. Rezultati pri sestavljenem cilju opazovanja, ki je obsegal dogodke, ocenjene kot pomembne neželene kardiovaskularne dogodke (MACE - *major adverse cardiovascular events*), ki vključujejo akutni miokardni infarkt, možgansko kap ali kardiovaskularno smrt, so bili pri uporabi vildagliptina podobni kot pri uporabi aktivnih primerjalnih zdravil oziroma placeba [razmerje tveganj po Mantel–Haenszelovi metodi (M-H RR) 0,82 (95-odstotni interval zaupanja 0,61-1,11)]. Do pomembnega neželenega kardiovaskularnega dogodka je prišlo pri 83 od 9599 (0,86 %) bolnikov, ki so prejeli vildagliptin, in pri 85 od 7102 (1,20 %) bolnikov, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil. Pri ocenjevanju posameznih kategorij pomembnih neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri nobeni niso odkrili povečanja tveganja (razmerje M-H RR je bilo podobno). O potrjenih dogodkih v povezavi s srčnim popuščanjem, ki so bili opredeljeni kot srčno popuščanje, zaradi katerega mora biti bolnik sprejet v bolnišnico, ali pojav srčnega popuščanja na novo, so poročali pri 41 (0,43 %) bolnikih, ki so prejeli vildagliptin, in pri 32 (0,45 %) bolnikih, ki so prejeli katero od primerjalnih zdravil, z razmerjem M-H RR 1,08 (95-odstotni interval zaupanja 0,68-1,70).

Preglednica 2 Ključni rezultati učinkovitosti vildagliptina v preskušanjih, kontroliranih s placebom, in sicer z monoterapijo oziroma s kombinacijo z dodanim zdravilom (primarna ITT populacija za oceno učinkovitosti)

Študije z monoterapijo, kontrolirane s placebom	Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA_{1c} od izhodišča po 24 tednih (%)	Povprečna sprememba vrednosti HbA_{1c} po 24 tednih, korigirana glede na vrednosti pri placebu (% (95 % IZ))
študija 2301: vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
študija 2384: vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 za primerjavo s placebom			
Študije z dodanim zdravilom / s kombinacijami zdravil			
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
vildagliptin 50 mg dnevno + glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
vildagliptin 50 mg dvakrat dnevno + metformin + glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 za primerjavo s placebom + primerjalnim zdravilom			

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z vildagliptinom za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji na tešče se vildagliptin hitro absorbira in doseže najvišje koncentracije v plazmi po 1,7 ure. Hrana nekoliko podaljša čas do najvišje plazemske koncentracije na 2,5 ure, ne spremeni pa celotne izpostavljenosti zdravilu (AUC). Zaradi uživanja vildagliptina skupaj s hrano se je znižala C_{max} (19 %), vendar velikost te spremembe ni klinično pomembna, zato se lahko zdravilo Galvus uživa s hrano ali brez nje. Absolutna biološka uporabnost je 85 %.

Porazdelitev

Vildagliptin se v majhni meri veže na proteine v plazmi (9,3 %) in se enakomerno porazdeli med plazmo in eritrocite. Povprečen volumen porazdelitve vildagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski aplikaciji (V_{ss}) je 71 litrov, kar kaže na ekstrasvaskularno porazdelitev.

Biotransformacija

Glavna pot izločanja vildagliptina pri človeku je njegova presnova, ki odstrani 69 % odmerka. Glavni metabolit (LAY 151) nima farmakološkega učinka in nastane s hidrolizo ciano skupine ter predstavlja 57 % odmerka, sledijo pa mu glukuronid (BQS867) in produkti hidrolize amida (4 % odmerka). *In vitro* podatki, pridobljeni na mikrosomih človeških ledvic, nakazujejo, da bi bile ledvice lahko eden pomembnejših organov za hidrolizo vildagliptina v njegov glavni neaktivni metabolit LAY 151. Glede na izsledke *in vivo* študije na podganah s pomanjkanjem DPP-4 kaže, da DPP-4 deloma sodeluje pri hidrolizi vildagliptina. Vildagliptin se ne metabolizira z encimi CYP 450 v zaznavni meri. Glede na to ni pričakovati, da bi na presnovni očistek vildagliptina vplivala sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci in/ali induktorji encimov CYP 450. *In vitro* študije so pokazale, da vildagliptin ne zavira/inducira encimov CYP 450. Zato ni verjetno, da bi vildagliptin vplival na presnovni očistek sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo z encimi CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 ali CYP 3A4/5.

Izločanje

Po peroralni aplikaciji s ^{14}C označenega vildagliptina se je približno 85 % odmerka izločilo z urinom, 15 % odmerka pa so našli v blatu. Po peroralni aplikaciji je izločanje nespremenjenega vildagliptina preko ledvic predstavljalo 23 % odmerka. Po intravenski aplikaciji zdravim osebam je znašal celotni plazemski očistek vildagliptina 41 l/h, ledvični očistek pa 13 l/h. Po intravenski aplikaciji je povprečni razpolovni čas izločanja približno 2 uri. Po peroralni aplikaciji je razpolovni čas izločanja približno 3 ure.

Linearnost/nelinearnost

$C_{\max}$ vildagliptina in AUC (površina pod krivuljo časovne porazdelitve koncentracij v plazmi) sta se v okviru terapevtskih odmerkov povečevali približno sorazmerno z velikostjo odmerka.

Značilnosti pri specifičnih skupinah bolnikov

Spol

Med zdravimi moškimi in ženskami v širokem razponu starosti in indeksa telesne mase (ITM) niso opazili klinično pomembnih razlik glede farmakokinetičnih lastnosti vildagliptina. Spol ne vpliva na zaviranje DPP-4 z vildagliptinom.

Starejši bolniki

V primerjavi z zdravimi mladimi osebami (18-40 let) je bila pri zdravih starejših osebah (≥ 70 let) pri odmerjanju 100 mg enkrat dnevno skupna izpostavljenost vildagliptinu večja za 32 % z 18-odstotnim zvišanjem najvišje koncentracije v plazmi. Vendar te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Starost ne vpliva na inhibicijo DPP-4 z vildagliptinom.

Okvara jeter

Vpliv motenega delovanja jeter na farmakokinetične lastnosti vildagliptina so proučevali pri bolnikih z blago, zmerno in hudo okvaro jeter po Child-Pughovi lestvici (v obsegu od 6 za blago okvaro do 12 za hudo) v primerjavi z zdravimi osebami. Po enkratnem odmerku je bila izpostavljenost vildagliptinu pri bolnikih z blago okvaro jeter manjša za 20 % in pri bolnikih z zmerno okvaro jeter za 8 %, medtem ko je bila pri bolnikih s hudo okvaro jeter izpostavljenost vildagliptinu večja za 22 %. Največja razlika (povečanje ali zmanjšanje) izpostavljenosti vildagliptinu je bila približno 30 %, kar ocenjujejo za klinično nepomembno. Med stopnjo okvare jeter in razliko v izpostavljenosti vildagliptinu ni bilo korelacije.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične okvare ledvic, opredeljenimi z očistkom kreatinina (blaga okvara: 50 do < 80 ml/min, zmerna okvara: 30 do < 50 ml/min in huda okvara: < 30 ml/min) so izvedli odprto študijo večkratnih odmerkov za oceno farmakokinetike nižjega terapevtskega odmerka vildagliptina (50 mg enkrat dnevno) v primerjavi s farmakokinetiko pri normalnih zdravih kontrolnih osebah.

Pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro je bila AUC vildagliptina v povprečju 1,4-krat, 1,7-krat oziroma 2-krat večja od vrednosti pri normalnih zdravih osebah, AUC presnovkov LAY151 in BQS867 pa sta bili pri bolnikih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro ledvic v povprečju 1,5-krat, 3-krat oziroma 7-krat večji. Maloštevilni podatki bolnikov s končno ledvično odpovedjo (ESRD) kažejo, da je pri njih izpostavljenost vildagliptinu podobna kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic. Koncentracije presnovka LAY151 so bile približno 2-3-krat višje kot pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Vildagliptin se je s hemodializo izločil le v majhni meri (samo 3 % v 3-4 urah hemodialize z začetkom 4 ure po odmerjanju).

Etnična pripadnost

Podatki omejenega obsega nakazujejo, da rase pripadnost nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko vildagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri psih so opazili upočasnjeno prevajanje impulzov v srcu, pri tem je bil odmerek brez učinka 15 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 7-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na C_{max}).

Pri miših in podganah so opazili kopičenje penastih alveolarnih makrofagov v pljučih. Pri podganah je bil odmerek brez učinka 25 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 5-krat večja od izpostavljenosti pri človeku glede na AUC), pri miših pa 750 mg/kg (izpostavljenost, ki je 142-krat večja od izpostavljenosti pri človeku).

Pri psih so opazili gastrointestinalne simptome, zlasti mehko blato, sluzavo blato, drisko in pri višjih odmerkih kri v blatu. Odmerka brez učinka niso ugotovili.

V običajnih testih genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* vildagliptin ni bil mutagen.

V študijah plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka pri podganah ni bilo nobenih znakov slabše plodnosti, motene sposobnosti razmnoževanja ali motenj zgodnjega razvoja zarodka zaradi vildagliptina. Toksičnost za zarodek in plod so ocenjevali pri podganah in kuncih. Pri podganah so opazili zvišano incidenco valovite deformacije reber v povezavi s parametri zmanjšane telesne mase mater, pri tem je bil odmerek brez učinka 75 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 10-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri kuncih so samo v primerih hude toksičnosti za mater zabeležili zmanjšano telesno maso zarodkov in skeletne različice, ki nakazujejo zaostanke v razvoju, pri tem je bil odmerek brez učinka 50 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je 9-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Pri podganah so opravili študijo razvoja pred rojstvom in po njem. Učinke so opazili samo v povezavi s toksičnostjo za mater pri odmerkih ≥ 150 mg/kg, vključevali pa so prehodno zmanjšanje telesne mase in zmanjšano motorično aktivnost v F1 generaciji.

Dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na podganah s peroralnimi odmerki do 900 mg/kg (kar pomeni izpostavljenost, ki je približno 200-krat večja od izpostavljenosti pri človeku pri največjih priporočenih odmerkih). Pri tem niso opazili zvišanih incidenc tumorjev, ki bi jih lahko pripisali vildagliptinu. Drugo dvoletno študijo karcinogenosti so opravili na miših s peroralnimi odmerki do 1000 mg/kg. Opazili so višjo incidenco adenokarcinomov dojke, pri čemer je bil odmerek brez učinka 500 mg/kg (izpostavljenost, ki je 59-krat večja od izpostavljenosti pri človeku) in hemangiosarkomov, pri čemer je bil odmerek brez učinka 100 mg/kg (izpostavljenost, ki je 16-krat večja od izpostavljenosti pri človeku). Ocenjeno je, da zvišana incidenca teh tumorjev pri miših ne predstavlja pomembnega tveganja za ljudi glede na to, da vildagliptin in njegov glavni metabolit nista genotoksična, da je do tumorjev prišlo le pri eni živalski vrsti in glede na visoka razmerja med izpostavljenostmi, pri katerih so tumorje opazili.

V 13-tedenski toksikološki študiji na opicah (javanski makaki) so zabeležili kožne spremembe pri odmerkih ≥ 5 mg/kg/dan. Te spremembe so dosledno opazili na udih (rokah, stopalih, uhljih in repu). Pri odmerku 5 mg/kg/dan (kar približno ustreza izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili samo mehurčke. Ti so bili reverzibilni kljub nadaljevanju zdravljenja in jih niso spremljale histopatološke nepravilnosti. Pri odmerku ≥ 20 mg/kg/dan (kar približno ustreza 3-kratni izpostavljenosti AUC pri človeku pri odmerku 100 mg) so opazili luskavost in luščenje kože, kraste in ranice na repu z ustreznimi histopatološkimi spremembami. Pri odmerku ≥ 80 mg/kg/dan so opazili nekrotične lezije na repu. Pri opicah, ki so prejemale 160 mg/kg/dan, kožne lezije niso bile reverzibilne v 4-tedenskem obdobju okrevanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodna laktoza
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

pretisni omot iz aluminija/aluminija (PA/Al/PVC//Al)

Na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ali 336 tablet ali v skupnem pakiranju, ki vsebuje 336 (3 pakiranja po 112) tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. september 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 23 julij 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Lek d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Galvus 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)****1. IME ZDRAVILA**

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

Skupno pakiranje: 336 tablet (3 pakiranja po 112 tablet)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/414/018 336 tablet (3 pakiranja po 112 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Galvus 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo (za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

112 tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/414/018 336 tablet (3 pakiranja po 112 tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Galvus 50 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Galvus 50 mg tablete
vildagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Galvus 50 mg tablete vildagliptin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovo prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Galvus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galvus
3. Kako jemati zdravilo Galvus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Galvus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Galvus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilna učinkovina zdravila Galvus, vildagliptin, sodi v skupino zdravil, ki se imenujejo “peroralni antidiabetiki”.

Zdravilo Galvus se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Uporablja se takrat, ko sladkorne bolezni ni mogoče urediti samo z dieto in telesno vadbo. Zdravilo pomaga uravnati koncentracijo sladkorja v krvi. Zdravnik vam bo predpisal zdravilo Galvus bodisi za samostojno uporabo ali skupaj z določenimi drugimi zdravili, ki jih že jemljete, če ta zdravila do zdaj niso bila dovolj učinkovita za urejanje sladkorne bolezni.

Sladkorna bolezen tipa 2 se razvije v primeru, ko organizem ne tvori dovolj insulina, ali pa če insulin, ki ga organizem tvori, ne deluje tako, kot bi moral. Sladkorna bolezen se razvije tudi v primeru, ko organizem tvori preveč glukagona.

Insulin je snov, ki pomaga zniževati koncentracijo sladkorja v krvi, posebno po obrokih. Glukagon pa je snov, ki sproži tvorbo sladkorja v jetrih in tako povzroči zviševanje koncentracije sladkorja v krvi. Obe snovi nastajata v trebušni slinavki.

Kako zdravilo Galvus deluje

Zdravilo Galvus deluje tako, da spodbuja trebušno slinavko, da tvori več insulina in manj glukagona, kar pomaga uravnati koncentracijo sladkorja v krvi. Dokazano je bilo, da to zdravilo znižuje koncentracijo sladkorja v krvi in tako pomaga preprečevati zaplete sladkorne bolezni. Čeprav boste začeli jemati zdravilo za sladkorno bolezen, je zelo pomembno, da se še naprej držite diete in/ali telesne vadbe, kakor vam priporoča zdravnik.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Galvus

Ne jemljite zdravila Galvus

- če ste alergični na vildagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da bi lahko bili alergični na vildagliptin ali katerokoli sestavino zdravila Galvus, ne jemljite tega zdravila in se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Galvus se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (kar pomeni, da vaš organizem ne tvori insulina) ali če imate stanje, ki mu pravimo diabetična ketoacidoza,
- če jemljete antidiabetično zdravilo, ki se imenuje sulfonilsečnina (zdravnik vam bo morda znižal odmerek sulfonilsečnine, ki jo boste jemali poleg zdravila Galvus, da ne bi prišlo do zelo nizkih vrednosti glukoze v krvi [hipoglikemija]),
- če imate zmerno ali hudo ledvično bolezen (v tem primeru boste morali jemati nižji odmerek zdravila Galvus),
- če se zdravite z dializo,
- če imate jetrno bolezen,
- če imate popuščanje srca,
- če imate ali ste imeli kdaj prej težave s trebušno slinavko.

Če ste že jemali vildagliptin, pa ste ga morali prenehati zaradi bolezni jeter, ne smete jemati tega zdravila.

Diabetične spremembe na koži so pogost zaplet pri sladkorni bolezni. Priporočamo vam, da se držite navodil za nego kože in stopal, kot vam jih priporoča vaš zdravnik ali medicinska sestra. Svetujemo vam tudi, da ste v času jemanja zdravila Galvus posebno pozorni na pojavljanje novega mehurčastega izpuščaja ali novih razjed. Če pride do teh sprememb, takoj obvestite svojega zdravnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Galvus boste opravili preiskavo delovanja jeter, med zdravljenjem pa boste v prvem letu opravljali kontrolne preiskave na tri mesece in kasneje v rednih časovnih intervalih. To je potrebno za čimprejšnje odkrivanje znakov zvišanih vrednosti jetrnih encimov.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti uporaba zdravila Galvus ni priporočena.

Druga zdravila in zdravilo Galvus

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnik vam bo morda svetoval spremembo odmerka zdravila Galvus, če jemljete druga zdravila kot so:

- tiazidi ali drugi diuretiki (imenovani tudi tablete za odvajanje vode)
- kortikosteroidi (običajno se jih uporablja za zdravljenje vnetij)
- hormoni ščitnice
- nekatera zdravila, ki vplivajo na živčevje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med nosečnostjo zdravila Galvus ne smete uporabljati. Ni znano, ali zdravilo Galvus prehaja v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, zdravila Galvus ne smete uporabljati.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste med jemanjem zdravila Galvus omotični, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Galvus vsebuje laktozo

Zdravilo Galvus vsebuje laktozo (mlečni sladkor). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Galvus vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Galvus

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti in kdaj ga jemati

Koliko zdravila Galvus morajo ljudje jemati, je odvisno od njihovega stanja. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko tablet zdravila Galvus morate jemati. Najvišji dnevni odmerek je 100 mg.

Običajni odmerek zdravila Galvus je:

- 50 mg na dan, ki ga vzamete v enem odmerku zjutraj, če jemljete zdravilo Galvus skupaj z drugim zdravilom, ki se imenuje sulfonilsečnina,
- 100 mg na dan, ki ga vzamete v odmerkih 50 mg zjutraj in 50 mg zvečer, če jemljete zdravilo Galvus samostojno, skupaj z drugim zdravilom, ki se imenuje metformin ali glitazon, v kombinaciji z metforminom in sulfonilsečnino ali z insulinom,
- 50 mg na dan zjutraj, če imate zmerno ali hudo ledvično bolezen ali ste na dializnem zdravljenju.

Kako jemati zdravilo Galvus

- Tablete pogoltnite cele z malo vode.

Kako dolgo jemati zdravilo Galvus

- Zdravilo Galvus jemljite vsak dan, dokler vam tako priporoča zdravnik. Morda boste morali jemati to zdravilo dolgo časa.
- Zdravnik vas bo redno pregledoval in preverjal, ali zdravljenje dosega pričakovan učinek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Galvus, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Galvus ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, **se takoj obrnite na zdravnika**. Morda bo potrebna zdravniška pomoč. Če morate k zdravniku oziroma v bolnišnico, vzemite škatlo zdravil s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Galvus

Če ste pozabili vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpusite pozabljeni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Galvus

Ne prenehajte jemati zdravila Galvus, če vam tega ne naroči zdravnik. Če vas zanima, kako dolgo morate jemati to zdravilo, se pogovorite s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri nekaterih simptomih je potrebna takojšnja zdravniška pomoč:

V primeru, da pride do naslednjih neželenih učinkov, morate prenehati jemati zdravilo Galvus in takoj obiskati zdravnika:

- angioedem (redko: pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov); simptomi vključujejo otečen obraz, jezik ali grlo in žrelo, oteženo požiranje, oteženo dihanje, nenaden izbruh izpuščaja ali koprivnice, kar lahko kaže na reakcijo, imenovano "angioedem";
- bolezen jeter (hepatitis) (pogostnost neznana); simptomi vključujejo rumeno kožo in oči, siljenje na bruhanje, izgubo apetita ali temno obarvan urin, kar lahko kaže na bolezen jeter (hepatitis);
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) (redko: pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): simptomi vključujejo hudo in trdovratno bolečino v trebuhu (v predelu želodca), ki lahko seva nazaj proti hrbtu, ter siljenje na bruhanje in bruhanje.

Drugi neželeni učinki

Nekateri bolniki so imeli naslednje neželene učinke, če so jemali zdravilo Galvus:

- zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): boleče grlo, nahod, zvišana telesna temperatura
- pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): srbeč izpuščaj, tresenje, glavobol, omotičnost, bolečina v mišicah, bolečina v sklepih, zaprtje, otečene roke, gležnji ali stopala (edemi), čezmerno znojenje, bruhanje, bolečina v želodcu in okrog njega (bolečine v trebuhu), driska, zgaga, siljenje na bruhanje, zamegljen vid
- občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): povečanje telesne mase, mrazenje, šibkost, težave pri spolnosti, nizka koncentracija glukoze v krvi, vetrovi
- redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov): vnetje trebušne slinavke.

Po prihodu zdravila na trg, so poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih:

- neznana pogostnost (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): lokalizirano luščenje kože ali mehurji, vnetje krvnih žil (vaskulitis), ki lahko povzroči kožni izpuščaj ali točkaste, ploščate, rdeče, okrogle spremembe pod površino kože ali podplutbe.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Galvus

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Škatle zdravila Galvus ne uporabljajte, če je poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Galvus

- Učinkovina je vildagliptin.
Ena tableta vsebuje 50 mg vildagliptina.
- Druge sestavine zdravila so brezvodna laktoza, mikrokristalna celuloza, natrijev škrobni glikolat (tipa A) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Galvus in vsebina pakiranja

Tablete Galvus 50 mg so okrogle, ploščate, bele do svetlo rumenkaste barve, z napisom "NVR" na eni strani in "FB" na drugi.

Tablete Galvus 50 mg so na voljo v pakiranjih po 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 ali 336 tablet in v skupnem pakiranju, ki obsega 3 škatle, od katerih vsaka vsebuje 112 tablet.

V vaši državi morda niso na voljo vse velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Lek d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.