

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galvus 50 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 47,82 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis hell-gelbliche, runde (8 mm Durchmesser), flache Tablette mit abgeschrägter Kante. Auf einer Seite ist „NVR“ eingepreßt, auf der anderen Seite „FB“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vildagliptin ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen:

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Tagesdosis Vildagliptin beträgt 100 mg, aufgeteilt in zwei 50-mg-Dosen morgens und abends, wenn es als Monotherapie, in Kombination mit Metformin, in Kombination mit Thiazolidindion, in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegeben wird.

Wenn Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, beträgt die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens. In dieser Patientengruppe war 100 mg Vildagliptin täglich nicht wirksamer als 50 mg Vildagliptin einmal täglich.

Bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren.

Höhere Dosen als 100 mg werden nicht empfohlen.

Wenn eine Einnahme von Galvus vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient sich daran erinnert. Am gleichen Tag sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vildagliptin in einer oralen Dreifach-Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion sind nicht nachgewiesen worden.

Zusätzliche Informationen für besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Funktion der Niere

Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) wird eine Dosis von 50 mg Galvus einmal täglich empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2).

Eingeschränkte Funktion der Leber

Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Galvus nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Galvus wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Galvus bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe auch Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Galvus kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Galvus ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten. Galvus darf nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Erfahrungen mit Patienten, die unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden und dialysiert werden, sind begrenzt. Galvus sollte deshalb mit Vorsicht bei diesen Patienten eingesetzt werden (siehe auch Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Galvus nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das 3fache der Obergrenze des Normbereichs hatten (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2).

Monitoring der Leberenzyme

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Galvus sind Leberfunktionstests durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Galvus ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasenspiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollte die Leberfunktion dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Galvus abzusetzen.

Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Galvus absetzen.

Nach Absetzen der Behandlung mit Galvus und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Galvus nicht wieder begonnen werden.

Herzinsuffizienz

Eine klinische Studie zu Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA(New York Heart Association)-Funktionsklasse I-III zeigte, dass die Behandlung mit Vildagliptin im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) führte. Die klinische Erfahrung bei mit Vildagliptin behandelten Patienten der NYHA-Funktionsklasse III ist noch begrenzt, und die Ergebnisse sind nicht beweiskräftig (siehe Abschnitt 5.1).

Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von Vildagliptin wurde mit dem Risiko in Verbindung gebracht, eine akute Pankreatitis zu entwickeln. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Vildagliptin abgesetzt werden; ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Hypoglykämien

Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämie bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu reduzieren.

Sonstige Bestandteile

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten anderen Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für das Enzym Cytochrom P (CYP) 450 ist und CYP-450-Enzyme weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

Kombination mit Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid

Ergebnisse aus Studien, die mit diesen oralen Antidiabetika durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Digoxin (Pgp-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat)

Klinische Studien mit gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

Kombination mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin

Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin.

Kombination mit ACE-Hemmern

Bei Patienten, die gleichzeitig ACE-Hemmer einnehmen, kann das Risiko eines Angioödems erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika verringert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung beim Menschen darf Galvus während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Vildagliptin in die Milch gezeigt. Galvus sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Galvus auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Daten zur Unbedenklichkeit liegen für insgesamt 3784 Patienten vor, die in kontrollierten Studien von mindestens 12-wöchiger Dauer Vildagliptin in einer Tagesdosis von 50 mg (einmal täglich) oder 100 mg (50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich) erhielten. Von diesen Patienten bekamen 2264 Patienten Vildagliptin in Monotherapie und 1520 Patienten in Kombination mit einem anderen Wirkstoff. 2682 Patienten wurden mit einer Tagesdosis von 100 mg Vildagliptin (entweder 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich) und 1102 Patienten mit 50 mg Vildagliptin einmal täglich behandelt.

Die meisten Nebenwirkungen in diesen Studien waren leicht und vorübergehend; ein Absetzen des Arzneimittels war nicht erforderlich. Es fanden sich keine Abhängigkeiten zwischen Nebenwirkungen und Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Expositionsdauer oder Tagesdosis.

Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen auf das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2%, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3% und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2%. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder Gelbsucht assoziiert.

Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödem berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in Doppelblind-Studien von Patienten berichtet wurden, die Galvus als Monotherapie oder als Zweifach-Kombinationen erhielten, sind im Folgenden für jede Indikation nach Organsystemklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Kombination mit Metformin

Tabelle 1 Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 100 mg täglich in Kombination mit Metformin in Doppelblind-Studien erhielten (N=208)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Tremor
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Müdigkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 100 mg Vildagliptin täglich + Metformin wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen berichtet, weder in der Gruppe 100 mg Vildagliptin täglich + Metformin noch in der Gruppe Placebo + Metformin.

In klinischen Studien traten häufig Hypoglykämien auf bei Patienten, die 100 mg Vildagliptin täglich in Kombination mit Metformin einnahmen (1%) und gelegentlich bei Patienten, die Placebo + Metformin erhielten (0,4%). Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 100 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu Metformin eingenommen wurde (+0,2 kg und -1,0 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Während klinischer Studien von mehr als zweijähriger Dauer traten keine zusätzlichen Sicherheitssignale oder unerwarteten Risiken auf, wenn Vildagliptin zusätzlich zu Metformin verabreicht wurde.

Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Tabelle 2 Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 50 mg in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Doppelblind-Studien erhielten (N=170)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Nasopharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Tremor
Häufig	Kopfschmerzen
Häufig	Schwindel
Häufig	Asthenie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Verstopfung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 50 mg Vildagliptin + einem Sulfonylharnstoff betrug die Inzidenz von Abbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen 0,6% in der Gruppe 50 mg Vildagliptin + Sulfonylharnstoff und 0% in der Gruppe Placebo + Sulfonylharnstoff.

In klinischen Studien betrug die Inzidenz von Hypoglykämien 1,2%, wenn 50 mg Vildagliptin täglich mit Glimепirid kombiniert wurde und 0,6% bei Placebo + Glimепirid. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 100 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu Glimепirid eingenommen wurde (-0,1 kg und -0,4 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Kombination mit einem Thiazolidindion

Tabelle 3 Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 100 mg täglich in Kombination mit einem Thiazolidindion in Doppelblind-Studien erhielten (N=158)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Anstieg des Körpergewichtes
Gelegentlich	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Gelegentlich	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Asthenie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Periphere Ödeme

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie von 100 mg Vildagliptin täglich + einem Thiazolidindion wurden keine Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen berichtet, weder in der Gruppe 100 mg Vildagliptin täglich + Thiazolidindion noch in der Gruppe Placebo + Thiazolidindion.

In klinischen Studien traten gelegentlich Hypoglykämien auf bei Patienten, die Vildagliptin + Pioglitazon (0,6%) und häufig bei Patienten, die Placebo + Pioglitazon (1,9%) erhielten. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.

In der Add-on-Studie zu Pioglitazon entsprach der absolute Anstieg des Körpergewichts 1,4 kg für Placebo und 2,7 kg für Galvus 100 mg täglich.

Wenn 100 mg Vildagliptin täglich zusätzlich zu einer laufenden Therapie mit Pioglitazon (in maximaler Dosis von 45 mg einmal täglich) eingenommen wurde, traten periphere Ödeme mit einer Inzidenz von 7,0% auf, verglichen mit 2,5% für Pioglitazon allein.

Monotherapie

Tabelle 4 Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 100 mg täglich als Monotherapie in Doppelblind-Studien erhielten (N=1855)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Infektionen der oberen Atemwege
Sehr selten	Nasopharyngitis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Gelegentlich	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Periphere Ödeme
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Verstopfung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Arthralgie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Außerdem war in kontrollierten Studien zur Monotherapie mit Vildagliptin in einer Dosierung von 100 mg täglich die Zahl der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Studienteilnahme abbrachen (0,3%), nicht größer als bei der Behandlung mit Placebo (0,6%) oder Vergleichswirkstoffen (0,5%).

Unter Monotherapie traten in kontrollierten Vergleichsstudien gelegentlich Hypoglykämien auf, und zwar bei 0,4% (7 von 1855) der Patienten, die mit 100 mg Vildagliptin täglich behandelt wurden, verglichen mit 0,2% (2 von 1082) der Patienten, die mit einem Vergleichswirkstoff oder Placebo behandelt wurden. Ernste oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.

In klinischen Studien war kein Anstieg des Körpergewichts zu beobachten, wenn 100 mg Vildagliptin täglich als Monotherapie gegeben wurde (-0,3 kg und -1,3 kg für Vildagliptin bzw. Placebo).

Während klinischer Studien von bis zu zweijähriger Dauer zeigten sich keine zusätzlichen Sicherheitssignale oder unerwarteten Risiken unter einer Monotherapie mit Vildagliptin.

Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff

Tabelle 5 Nebenwirkungen bei Patienten, die 50 mg Galvus zweimal täglich in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff erhielten (N=157)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindel, Tremor
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Es gab keine Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen in der Vildagliptin + Metformin + Glimpepid-Behandlungsgruppe, dagegen wurden 0,6% in der Placebo + Metformin + Glimpepid-Behandlungsgruppe berichtet.

Die Inzidenz von Hypoglykämie war in beiden Behandlungsgruppen häufig (5,1% in der Vildagliptin + Metformin + Glimpepid-Gruppe versus 1,9% in der Placebo + Metformin + Glimpepid-Gruppe). Ein schweres hypoglykämisches Ereignis wurde für die Vildagliptin-Gruppe berichtet.

Am Ende der Studie war der Effekt auf das mittlere Körpergewicht neutral (+0,6 kg in der Vildagliptin-Gruppe und -0,1 kg in der Placebo-Gruppe).

Kombination mit Insulin

Tabelle 6 Nebenwirkungen bei Patienten, die 100 mg Galvus täglich in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) in Doppelblind-Studien (N=371) erhielten

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Erniedrigter Blutzuckerspiegel
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Schüttelfrost
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Refluxösophagitis
Gelegentlich	Diarrhö, Flatulenz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit 50 mg Vildagliptin zweimal täglich in Kombination mit Insulin, mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin, betrug die Gesamtinzidenz der Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen 0,3% in der Vildagliptin-Behandlungsgruppe, und es gab keine Therapieabbrüche in der Placebo-Gruppe.

Die Inzidenz von Hypoglykämie war ähnlich in beiden Behandlungsgruppen (14,0% in der Vildagliptin-Gruppe vs. 16,4% in der Placebo-Gruppe). Zwei Patienten aus der Vildagliptin-Gruppe und 6 Patienten aus der Placebo-Gruppe berichteten schwere hypoglykämische Ereignisse.

Am Ende der Studie war der Effekt auf das mittlere Körpergewicht neutral (+0,6 kg Veränderung gegenüber Ausgangswert in der Vildagliptin-Gruppe und keine Gewichtsveränderung in der Placebo-Gruppe).

Tabelle 7 Nebenwirkungen nach Markteinführung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Nicht bekannt	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatitis (reversibel nach Absetzen des Arzneimittels) Anormale Leberfunktionstests (reversibel nach Absetzen des Arzneimittels)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Nicht bekannt	Myalgie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Nicht bekannt	Urtikaria Exfoliative und bullöse Hautläsionen, einschließlich bullösem Pemphigoid

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Informationen zu Überdosierungen mit Vildagliptin sind begrenzt.

Symptome

Informationen über die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung stammen aus einer Verträglichkeitsstudie mit gesunden Probanden, die 10 Tage lang Galvus mit ansteigender Dosierung erhielten. Bei 400 mg traten in drei Fällen Muskelschmerzen auf sowie in Einzelfällen leichte und vorübergehende Parästhesien, Fieber, Ödeme und ein vorübergehender Anstieg der Lipasespiegel. Bei 600 mg hatte ein Proband Ödeme an Füßen und Händen und einen Anstieg der Creatinphosphokinase (CPK), der Aspartat-Aminotransferase (AST), des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Myoglobinkonzentrationen. Drei weitere Probanden hatten Ödeme der Füße, zwei von ihnen mit Parästhesien. Alle Symptome und abnormalen Laborwerte waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Behandlung

Falls eine Überdosierung erfolgt, werden supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Vildagliptin kann durch Dialyse nicht entfernt werden. Allerdings kann der Hauptmetabolit der Hydrolyse (LAY 151) mittels Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidylpeptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH02

Vildagliptin gehört zur Klasse der Substanzen, die die Inselzellfunktion verstärken, und ist ein potenter und selektiv wirkender DPP-4-Inhibitor.

Wirkmechanismus

Die Gabe von Vildagliptin führt zu einer raschen und vollständigen Hemmung der DPP-4-Aktivität, die sowohl nüchtern als auch postprandial zu erhöhten endogenen Konzentrationen der Inkretinhormone GLP-1 (glucagon-like peptide 1) und GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch Erhöhung der endogenen Konzentrationen dieser Inkretinhormone steigert Vildagliptin die Sensitivität der Betazellen gegenüber Glucose und verbessert dadurch die glucoseabhängige Insulinsekretion. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit täglich 50-100 mg Vildagliptin besserten sich bei Testmahlzeiten signifikant die Marker der Beta-Zellfunktion einschließlich HOMA- β (Homeostasis Model Assessment- β), das Verhältnis Proinsulin zu Insulin sowie die Beta-Zell-Antwort. Bei Nicht-Diabetikern (normoglykämischen Personen) stimuliert Vildagliptin weder die Insulinsekretion noch senkt es den Glucosespiegel.

Durch die Steigerung der endogenen GLP-1-Konzentrationen verstärkt Vildagliptin auch die Sensitivität der Alphazellen gegenüber Glucose und führt so zu einer verbesserten bedarfsgerechten Glucagonsekretion.

Das durch erhöhte Inkretinhormone vermittelte stärkere Ansteigen des Insulin/Glucagon-Quotienten während der Hyperglykämie führt zu einer Verminderung der hepatischen Glucoseproduktion, sowohl nüchtern als auch postprandial, und damit zu einer geringeren Glykämie.

Der für erhöhte GLP-1-Konzentrationen bekannte Effekt einer verzögerten Magenentleerung wird bei der Behandlung mit Vildagliptin nicht beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Mehr als 15000 Patienten mit Typ-2-Diabetes nahmen an Doppelblind-Studien von mehr als zweijähriger Behandlungsdauer mit einer Kontrolle durch Placebo oder einen Vergleichswirkstoff teil. In diesen Studien erhielten mehr als 9000 Patienten Vildagliptin in einer Tagesdosis von 50 mg einmal täglich, 50 mg zweimal täglich oder 100 mg einmal täglich. Mehr als 1900 männliche und mehr als 4000 weibliche Patienten erhielten Vildagliptin 50 mg einmal täglich oder 100 mg einmal täglich. Von den Patienten, die einmal täglich 50 mg oder 100 mg Vildagliptin erhielten, waren mehr als 1900 \geq 65 Jahre. In diesen Studien wurde Vildagliptin entweder bei bisher nicht mit Antidiabetika vorbehandelten Typ-2-Diabetes-Patienten in Monotherapie eingesetzt oder in einer Kombinationstherapie bei Patienten, die mit anderen Antidiabetika unzureichend eingestellt waren.

Insgesamt verbesserte Vildagliptin die Blutzuckerkontrolle bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff und einem Thiazolidindion. Bei Messungen am Studienendpunkt wurden klinisch relevante Senkungen des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert nachgewiesen (siehe Tabelle 8).

In klinischen Studien war das Ausmaß der HbA_{1c}-Senkungen unter Vildagliptin größer bei Patienten mit hohen HbA_{1c}-Ausgangswerten.

In einer kontrollierten Doppelblind-Studie über 52 Wochen reduzierte Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) den HbA_{1c}-Wert gegenüber dem Ausgangspunkt um -1%, verglichen mit -1,6% unter Metformin (auftitriert auf 2 g/Tag), die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) konnte statistisch nicht gesichert werden. Die mit Vildagliptin behandelten Patienten berichteten über signifikant weniger gastrointestinale Nebenwirkungen im Vergleich zu den mit Metformin behandelten Patienten.

In einer kontrollierten Doppelblind-Studie über 24 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Rosiglitazon (8 mg einmal täglich) verglichen. Bei Patienten mit einem mittleren Ausgangs-HbA_{1c} von 8,7% betrug die mittlere Reduktion unter Vildagliptin -1,20% und unter Rosiglitazon -1,48%. Patienten, die Rosiglitazon erhielten, nahmen durchschnittlich an Gewicht zu (+1,6 kg), während Patienten unter Vildagliptin nicht zunahmen (-0,3 kg). In der Vildagliptin-Gruppe war die Inzidenz von peripheren Ödemen niedriger als in der Rosiglitazon-Gruppe (2,1% versus 4,1%).

In einer klinischen Studie über zwei Jahre wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (bis zu 320 mg/Tag) verglichen. Nach zwei Jahren lag die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei 0,5% für Vildagliptin und bei 0,6% für Gliclazid bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6%. Statistische Nicht-Unterlegenheit wurde nicht erreicht. Unter Vildagliptin traten seltener Hypoglykämien (0,7%) auf als unter Gliclazid (1,7%).

In einer Studie über 24 Wochen wurde bei Patienten, die unzureichend mit Metformin eingestellt waren (mittlere Tagesdosis: 2020 mg), Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Pioglitazon (30 mg einmal täglich) verglichen. Die mittleren Reduktionen eines Ausgangs-HbA_{1c} von 8,4% betragen unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin -0,9% und -1,0% unter Pioglitazon zusätzlich zur Metformingabe. Bei Patienten, die Pioglitazon zusätzlich zu Metformin erhielten, wurde eine mittlere Gewichtszunahme von 1,9 kg beobachtet, während Patienten, die Vildagliptin zusätzlich zu Metformin erhielten, eine mittlere Gewichtszunahme von 0,3 kg aufwiesen.

In einer klinischen Studie mit zweijähriger Dauer wurde bei Patienten, die mit Metformin (mittlere Tagesdosis: 1894 mg) behandelt wurden, Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Glimperid (bis zu 6 mg/Tag – durchschnittliche Dosis über 2 Jahre: 4,6 mg) verglichen. Nach einem Jahr betragen die mittleren Reduktionen des HbA_{1c} -0,4% unter Vildagliptin zusätzlich zu Metformin und -0,5% unter Glimperid zusätzlich zu Metformin, bei einem mittleren Ausgangswert des HbA_{1c} von 7,3%. Die Änderung des Körpergewichts betrug unter Vildagliptin -0,2 kg versus +1,6 kg unter Glimperid. Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Vildagliptin Gruppe signifikant niedriger (1,7%) als in der Glimperid Gruppe (16,2%). Am Studienendpunkt (2 Jahre) war in beiden Behandlungsgruppen der HbA_{1c} ähnlich dem Ausgangswert und die Unterschiede im Körpergewicht und Hypoglykämien blieben erhalten.

In einer Studie über 52 Wochen wurde Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) mit Gliclazid (durchschnittliche Tagesdosis 229,5 mg) an Patienten verglichen, die unzureichend auf Metformin (Metformin-Ausgangsdosis 1928 mg/Tag) eingestellt waren. Nach einem Jahr betrug die mittlere Reduktion des HbA_{1c} -0,81% bei Gabe von Vildagliptin zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,4%) und -0,85% bei Gabe von Gliclazid zusätzlich zu Metformin (mittlerer Ausgangswert des HbA_{1c} 8,5%) wobei statistische Nicht-Unterlegenheit erreicht wurde (95% Konfidenzintervall 0,11 – 0,20). Die Veränderung des Körpergewichtes betrug unter Vildagliptin +0,1 kg verglichen mit +1,4 kg unter Gliclazid.

In einer Studie über 24 Wochen wurde die Wirksamkeit der Fixdosis-Kombination von Vildagliptin und Metformin (schrittweise titriert auf eine Dosis von 50 mg/500 mg zweimal täglich oder 50 mg/1000 mg zweimal täglich) als Anfangstherapie bei Wirkstoff-naiven Patienten evaluiert. Der durchschnittliche Ausgangswert des HbA_{1c} von 8,6% wurde durch die zweimal tägliche Gabe von 50 mg/1000 mg Vildagliptin/Metformin um -1,82%, durch zweimal täglich 50 mg/500 mg Vildagliptin/Metformin um -1,61%, durch zweimal täglich 1000 mg Metformin um -1,36% und durch zweimal täglich 50 mg Vildagliptin um -1,09% gesenkt. Die Abnahme des HbA_{1c} bei Patienten mit einem mittleren Ausgangswert von $\geq 10\%$ war höher.

Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie wurde über 24 Wochen durchgeführt, um den Behandlungseffekt von 50 mg Vildagliptin einmal täglich im Vergleich zu Placebo an 515 Patienten mit Typ-2-Diabetes und mittelschwerer Nierenerkrankung (N=294) oder schwerer Nierenerkrankung (N=221) zu evaluieren. 68,8% bzw. 80,5% der Patienten mit mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung wurden zu Beginn mit Insulin behandelt (mittlere Tagesdosis 56 Einheiten bzw. 51,6 Einheiten). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenerkrankung senkte Vildagliptin den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied -0,53%) bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 7,9%. Bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion senkte Vildagliptin den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied -0,56%) bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 7,7%.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 318 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin (≥ 1500 mg täglich) und Glimepirid (≥ 4 mg täglich) zu untersuchen. Vildagliptin in Kombination mit Metformin und Glimepirid senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. Die Placebo-adjustierte Reduktion des vor Behandlungsbeginn mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% betrug im Durchschnitt -0,76%.

Eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie über 24 Wochen wurde mit 449 Patienten durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) in Kombination mit einer stabilen Dosis von Basal-Insulin oder Mischinsulin (mittlere tägliche Dosis von 41 Einheiten) zu untersuchen, mit gleichzeitiger Einnahme von Metformin (N=276) oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin (N=173). Vildagliptin in Kombination mit Insulin senkte den HbA_{1c} signifikant im Vergleich zu Placebo. In der Gesamtpopulation betrug die Placebo-adjustierte Reduktion des mittleren HbA_{1c}-Ausgangswertes von 8,8% im Durchschnitt -0,72%. In den Untergruppen, die mit Insulin mit oder ohne gleichzeitige Einnahme von Metformin behandelt wurden, betrug die Placebo-adjustierte mittlere Reduktion des HbA_{1c} -0,63% bzw. -0,84%. Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 8,4% und 7,2% in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen. Patienten, die Vildagliptin erhielten, zeigten keine Gewichtszunahme (+0,2 kg) während die Patienten, die Placebo erhielten, eine Gewichtsabnahme zeigten (-0,7 kg).

In einer anderen Studie über 24 Wochen mit Patienten mit weiter fortgeschrittenem Typ-2-Diabetes, die nicht adäquat mit Insulin (kurz und länger wirksam, durchschnittliche Insulindosis von 80 I.E./Tag) eingestellt waren, war die mittlere Reduktion des HbA_{1c} bei zusätzlicher Gabe von Vildagliptin (50 mg zweimal täglich) zu Insulin signifikant höher als unter Placebo plus Insulin (0,5% vs. 0,2%). Die Inzidenz von Hypoglykämie war in der Vildagliptin-Gruppe niedriger als in der Placebo-Gruppe (22,9% vs. 29,6%).

In einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes und kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklasse I-III) wurde die Wirkung von Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (N=128) auf die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) im Vergleich zu Placebo (N=126) beurteilt. Vildagliptin führte nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz. Die Inzidenz bewerteter kardiovaskulärer Ereignisse war insgesamt ausgeglichen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III traten unter Vildagliptin mehr kardiale Ereignisse auf als unter Placebo. Allerdings war die Placebogruppe bezüglich des kardiovaskulären Ausgangsrisikos begünstigt, und die Anzahl der Ereignisse war gering, sodass keine gesicherten Schlussfolgerungen möglich sind. Vildagliptin senkte in Woche 16 den HbA_{1c}-Wert signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied 0,6%) bei einem mittleren Ausgangswert von 7,8%. In der Untergruppe mit NYHA-Klasse III war die Senkung von HbA_{1c} im Vergleich zu Placebo geringer (Unterschied 0,3%), aber diese Schlussfolgerung ist durch die geringe Patientenzahl begrenzt (n=44). Die Inzidenz von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 4,7% und 5,6% in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen.

Kardiovaskuläres Risiko

Eine Metaanalyse von unabhängig und prospektiv bewerteten kardiovaskulären Ereignissen aus 37 klinischen Phase-III und IV Monotherapie- und Kombinationstherapie-Studien mit einer Dauer von bis zu mehr als 2 Jahren (durchschnittliche Exposition von 50 Wochen für Vildagliptin und 49 Wochen für Komparatoren) zeigte, dass Vildagliptin im Vergleich zu Komparatoren nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert war. Der kombinierte Endpunkt der bewerteten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE) einschließlich akutem Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses war für Vildagliptin und die kombinierten Wirkstoff- und Placebo-Komparatoren vergleichbar (Risikoverhältnis nach Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 [95%-Konfidenzintervall 0,61-1,11]). Ein MACE ereignete sich bei 83 von 9599 (0,86%) mit Vildagliptin behandelten Patienten und bei 85 von 7102 (1,20%) mit Komparatoren behandelten Patienten. Die Beurteilung jeder einzelnen MACE-Komponente zeigte kein erhöhtes Risiko (ähnliches M-H RR). Bestätigte Herzinsuffizienz-Ereignisse definiert als Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder neues Auftreten von Herzinsuffizienz wurden in 41 (0,43%) der mit Vildagliptin behandelten Patienten und in 32 (0,45%) der mit Komparator behandelten Patienten mit einer M-H RR von 1,08 (95%-Konfidenzintervall 0,68-1,70) berichtet.

Tabelle 8 Daten zur Wirksamkeit von Vildagliptin als Monotherapeutikum in Placebo-kontrollierten Studien und als Add-on-Arzneimittel in Kombinationstherapien (primäre Wirksamkeit für ITT-Population)

Placebo-kontrollierte Studien: Als Monotherapeutikum	Mittlerer HbA_{1c}- Ausgangswert	Mittlere Veränderung gegenüber dem HbA_{1c}- Ausgangswert (%) nach 24 Wochen	Placebo- korrigierte mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Wertes (%) nach 24 Wochen (95-%-KI)
Studie 2301: 50 mg Vildagliptin zweimal täglich (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8; -0,1)
Studie 2384: 50 mg Vildagliptin zweimal täglich (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1; -0,4)
* p<0,05 für Vergleich versus Placebo			
Add-on-Studien / Kombinationstherapien			
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Metformin (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4; -0,8)
50 mg Vildagliptin täglich + Glimepirid (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9; -0,4)
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Pioglitazon (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9; -0,4)
50 mg Vildagliptin zweimal täglich + Metformin + Glimepirid (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0; -0,5)
* p<0,05 für Vergleich versus Placebo + Vergleichswirkstoff			

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vildagliptin eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung im nüchternen Zustand wird Vildagliptin rasch resorbiert und erreicht Plasmaspitzenkonzentrationen nach 1,7 Stunden. Bei Gabe mit Nahrungsmitteln verlängert sich die Zeit bis zum Erreichen der Plasmaspitzenkonzentration geringfügig auf 2,5 Stunden, die Gesamtexposition (AUC) ändert sich jedoch nicht. Die Gabe von Vildagliptin mit Nahrungsmitteln führte zu einem geringeren C_{max}-Wert (19%). Die Größe der Veränderung ist jedoch klinisch nicht relevant, so dass Galvus mit oder ohne Nahrung gegeben werden kann. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 85%.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Vildagliptin ist gering (9,3%) und Vildagliptin verteilt sich zu gleichen Teilen auf Plasma und rote Blutkörperchen. Das mittlere Verteilungsvolumen von Vildagliptin im Steady-State nach intravenöser Anwendung (V_{ss}) beträgt 71 Liter, was auf eine extravaskuläre Verteilung hinweist.

Biotransformation

Die Metabolisierung von 69% einer Dosis ist beim Menschen der wichtigste Eliminationsweg für Vildagliptin. Der Hauptmetabolit (LAY 151) ist pharmakologisch inaktiv. Er ist das Hydrolyseprodukt der Cyano-Hälfte und steht für 57% der Dosis. Es folgt das Glucuronid (BQS867) und das Produkt der Amidhydrolyse (4% der Dosis). *In-vitro*-Daten humaner Nieren-Mikrosomen weisen darauf hin, dass die Niere eines der Hauptorgane ist, das Vildagliptin zu seinem inaktiven Hauptmetaboliten, LAY151, hydrolysiert. Wie eine *In-vivo*-Studie mit DPP-4-defizienten Ratten zeigte, trägt DPP-4 teilweise zur Hydrolyse von Vildagliptin bei. Vildagliptin wird nicht von CYP-450-Enzymen in einem quantifizierbaren Ausmaß verstoffwechselt. Daher geht man davon aus, dass die metabolische Clearance von Vildagliptin nicht durch gleichzeitig gegebene Arzneimittel beeinflusst wird, die CYP-450 hemmen oder induzieren. *In-vitro*-Studien zeigten, dass Vildagliptin die CYP-450-Enzyme nicht hemmt/induziert. Deshalb hat Vildagliptin wahrscheinlich keinen Einfluss auf die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel, die über CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 oder CYP 3A4/5 verstoffwechselt werden.

Elimination

Nach oraler Anwendung von [¹⁴C]-Vildagliptin wurden etwa 85% der Dosis im Urin ausgeschieden und 15% der Dosis fanden sich in der Fäzes wieder. Nach oraler Anwendung wurden 23% der Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtplasma-Clearance und die renale Clearance von Vildagliptin betragen bei gesunden Probanden nach intravenöser Anwendung 41 bzw. 13 l/h. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt nach intravenöser Anwendung etwa 2 Stunden, nach oraler Anwendung etwa 3 Stunden.

Linearität/Nichtlinearität

Im Bereich therapeutischer Dosierungen stiegen die C_{max} und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) für Vildagliptin annähernd proportional zur Dosis.

Charakteristika in besonderen Patientengruppen

Geschlecht

Zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden wurden über einen weiten Bereich von Alter und Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vildagliptin beobachtet. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist geschlechtsunabhängig.

Ältere

Bei gesunden älteren Probanden (≥ 70 Jahre) war im Vergleich zu gesunden jungen Probanden (18-40 Jahre) die Vildagliptin-Gesamtexposition (100 mg täglich) um 32% und die Plasmaspitzenkonzentration um 18% erhöht. Diese Veränderungen werden jedoch nicht als klinisch relevant angesehen. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist altersunabhängig.

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Effekt einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin wurde an Patienten untersucht, die gemäß den Child-Pugh-Scores (von 6 für leicht bis 12 für schwer) an einer leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörung litten, und mit gesunden Probanden verglichen. Die Vildagliptin-Exposition nach einer Einzeldosis war bei Patienten mit einer leichten bzw. mittelschweren Leberfunktionsstörung verringert (20% bzw. 8%), bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung um 22% erhöht. Die maximale Veränderung der Vildagliptin-Exposition (Zunahme oder Abnahme) beträgt ~30%, was als nicht klinisch relevant betrachtet wird. Es gab keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung und den Veränderungen der Vildagliptin-Exposition.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Um die Pharmakokinetik der niedrigeren therapeutischen Dosierung (50 mg einmal täglich) zu untersuchen, wurde eine unverblindete Studie zur Mehrfachgabe von Vildagliptin bei Patienten mit verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung – definiert durch die Kreatinin-Clearance (leicht: 50 bis < 80 ml/min, mittelschwer: 30 bis < 50 ml/min und schwer: < 30 ml/min) – im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt.

Verglichen mit gesunden Probanden, vergrößerte Vildagliptin die AUC im Durchschnitt um das 1,4-, 1,7- bzw. 2-Fache bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung. Die AUC der Metaboliten LAY151 und BQS867 vergrößerte sich im Durchschnitt um das 1,5-, 3- bzw. 7-Fache bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenerkrankung. Begrenzte Daten von Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) weisen darauf hin, dass die Vildagliptin-Exposition ähnlich hoch ist wie bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Die Konzentrationen an LAY151 waren ungefähr 2- bis 3-fach höher als bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.

Vildagliptin wurde durch Hämodialyse in begrenztem Ausmaß entfernt (3% durch eine 3- bis 4-stündige Hämodialyse, die 4 Stunden nach Verabreichung begann).

Ethnische Gruppe

Die begrenzten Daten weisen darauf hin, dass die ethnische Zugehörigkeit keinen großen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Vildagliptin hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Hunden wurde eine verzögerte Reizleitungsstörung des Herzens beobachtet. Die No-Effect-Dosis war 15 mg/kg (das 7fache der Exposition des Menschen, basierend auf C_{max}).

In der Lunge von Ratten und Mäusen wurden Akkumulationen vakuolisierter alveolärer Makrophagen beobachtet. Die No-Effect-Dosis bei Ratten war 25 mg/kg (das 5fache der Exposition des Menschen, basierend auf der AUC) und bei Mäusen 750 mg/kg (das 142fache der Exposition des Menschen).

Gastrointestinale Symptome, vor allem weiche Stühle, schleimige Stühle, Durchfall und bei höheren Dosen Blut im Stuhl wurden bei Hunden beobachtet. Eine No-Effect-Dosis konnte nicht bestimmt werden.

In konventionellen *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität war Vildagliptin nicht mutagen.

Eine Studie mit Ratten zu Fertilität und früher Embryonalentwicklung ergab keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität, der Reproduktionsleistung oder der frühen Embryonalentwicklung durch Vildagliptin. Die embryo-fetale Toxizität wurde bei Ratten und Kaninchen untersucht. Verkrümmte Rippen traten bei Ratten mit erhöhter Inzidenz in Verbindung mit verminderten mütterlichen Körpergewicht-Parametern auf; die No-Effect-Dosis war 75 mg/kg (das 10fache der Exposition des Menschen). Bei Kaninchen wurden ein verringertes Gewicht des Feten und Skelettveränderungen, die auf eine verzögerte Entwicklung hindeuten, nur bei schwerer maternaler Toxizität beobachtet; die No-Effect-Dosis war 50 mg/kg (das 9fache der Exposition des Menschen). Eine Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde an Ratten durchgeführt. Befunde wurden nur im Zusammenhang mit maternal toxischen Dosen ≥ 150 mg/kg beobachtet, wie eine vorübergehende Abnahme des Körpergewichts und geringere motorische Aktivität der F1-Generation.

An Ratten wurde eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie mit oralen Dosen von bis zu 900 mg/kg (etwa das 200fache der Exposition des Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis) durchgeführt. Es wurde kein Anstieg der Tumorzinzenz beobachtet, der auf Vildagliptin zurückzuführen war. Eine weitere zweijährige Kanzerogenitätsstudie wurde an Mäusen durchgeführt, die orale Dosen von bis zu 1000 mg/kg erhielten. Adenokarzinome der Mamma und Hämangiosarkome wurden mit erhöhter Inzidenz beobachtet; die No-Effect-Dosis war 500 mg/kg (das 59fache der Exposition des Menschen) bzw. 100 mg/kg (das 16fache der Exposition des Menschen). Die erhöhte Inzidenz dieser Tumore bei Mäusen wird nicht als Hinweis auf ein signifikantes Risiko für den Menschen gewertet, da Vildagliptin und sein Hauptmetabolit nicht genotoxisch wirken, die Tumore nur in einer Spezies auftraten und die Tumore nur unter hoher systemischer Exposition beobachtet wurden.

In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5 mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥ 20 mg/kg/Tag (etwa das 3fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥ 80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei den Affen, denen 160 mg/kg/Tag gegeben wurden, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungen mit 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 oder 336 Tabletten und Bündelpackungen mit 336 (3 Packungen mit 112) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderung an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Ein aktualisierter RMP wird alle drei Jahre vorgelegt.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galvus 50 mg Tabletten
Vildagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose (für weitere Information siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Galvus 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galvus 50 mg Tabletten
Vildagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose (für weitere Information siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

Bündelpackung: 336 (3 Packungen mit 112) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/414/018 336 Tabletten (3 Packungen mit 112)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Galvus 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galvus 50 mg Tabletten
Vildagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose (für weitere Information siehe Gebrauchsinformation).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tablette

112 Tabletten. Teil einer Bündelpackung. Nicht einzeln abgeben.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/414/018 336 Tabletten (3 Packungen mit 112)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Galvus 50 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Galvus 50 mg Tabletten
Vildagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Galvus 50 mg Tabletten Vildagliptin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Galvus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Galvus beachten?
3. Wie ist Galvus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Galvus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Galvus und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Galvus, Vildagliptin, gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „oralen Antidiabetika“.

Galvus wird zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes angewendet. Es wird eingesetzt, wenn der Diabetes durch Diät und körperliche Bewegung allein nicht kontrolliert werden kann. Galvus hilft, den Zuckerspiegel im Blut zu regulieren. Der Arzt verschreibt Ihnen Galvus entweder allein oder zusätzlich zu anderen Antidiabetika, die Sie bereits einnehmen, falls diese sich als nicht ausreichend wirksam erwiesen haben, um Ihren Diabetes zu kontrollieren.

Ein Typ-2-Diabetes entwickelt sich, wenn der Körper nicht genügend Insulin produziert oder wenn das vom Körper produzierte Insulin seine Aufgabe nicht so gut erfüllt, wie es sollte. Auch wenn der Körper zu viel Glucagon produziert, kann ein Typ-2-Diabetes entstehen.

Insulin ist ein Stoff, der bei der Senkung der Zuckerkonzentration im Blut mitwirkt, besonders nach Mahlzeiten. Glucagon löst die Produktion von Zucker in der Leber aus und verursacht damit ein Ansteigen des Blutzuckerspiegels. Diese beiden Stoffe werden in der Bauchspeicheldrüse hergestellt.

Wie Galvus wirkt

Die Wirkung von Galvus beruht darauf, dass es die Bauchspeicheldrüse veranlasst, mehr Insulin und weniger Glucagon zu produzieren. Dadurch wird der Blutzuckerspiegel besser reguliert. Es wurde gezeigt, dass dieses Arzneimittel den Blutzucker senkt, was somit helfen kann, Komplikationen aufgrund Ihres Diabetes zu verhindern. Auch wenn Sie jetzt beginnen, ein Arzneimittel gegen Ihren Diabetes einzunehmen, ist es wichtig, dass Sie mit der Ihnen empfohlenen Diät und/oder dem Bewegungsprogramm fortfahren.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Galvus beachten?

Galvus darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Vildagliptin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie denken, Sie könnten allergisch gegen Vildagliptin oder einen der sonstigen Bestandteile von Galvus sein, nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein und sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Galvus einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (d.h. Ihr Körper produziert kein Insulin) oder wenn Sie eine sogenannte Ketoazidose haben.
- wenn Sie ein Diabetes-Arzneimittel, das als Sulfonylharnstoff bezeichnet wird, einnehmen (Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Dosis des Sulfonylharnstoffes verringern, wenn Sie es zusammen mit Galvus einnehmen, um niedrigen Blutzucker [Hypoglykämie] zu vermeiden).
- wenn Sie eine mittelschwere oder schwere Nierenerkrankung haben (Sie werden eine niedrigere Dosierung von Galvus benötigen).
- wenn Sie Dialysepatient/in sind.
- wenn Sie eine Lebererkrankung haben.
- wenn Sie Herzinsuffizienz haben.
- wenn Sie eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse haben oder hatten.

Wenn Sie früher Vildagliptin eingenommen haben und die Einnahme wegen einer Lebererkrankung abgebrochen haben, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Krankheitsbedingte Hauterkrankungen sind häufige Komplikationen bei Diabetes. Für Haut- und Fußbehandlungen sollten Sie die Empfehlungen Ihres behandelnden Arztes oder der Krankenpflegekraft befolgen. Besonders achten sollten Sie auf neu auftretende Blasen und offene Stellen während Sie Galvus einnehmen. Falls diese auftreten, sollten Sie umgehend Ihren Arzt aufsuchen.

Vor dem Beginn und während der Behandlung mit Galvus werden im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen die Laborwerte Ihrer Leber überprüft werden. Dies geschieht, um möglichst frühzeitig steigende Leberwerte festzustellen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Galvus bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Einnahme von Galvus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es kann sein, dass Ihr Arzt die Dosis für Galvus ändert, falls Sie ein anderes Arzneimittel einnehmen, beispielsweise:

- Thiazide oder andere Diuretika (auch Wassertabletten genannt)
- Kortikosteroide (allgemein angewendet zur Behandlung von Entzündungen)
- Schilddrüsenmedikamente
- bestimmte Arzneimittel, die das Nervensystem beeinflussen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten Galvus während der Schwangerschaft nicht einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob Galvus in die Muttermilch übertritt. Sie sollten Galvus nicht einnehmen, wenn Sie stillen oder planen zu stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen, wenn Sie während der Einnahme von Galvus Schwindel verspüren.

Galvus enthält Lactose

Galvus enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie Galvus erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Galvus einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel sollen Sie einnehmen und wann?

Die einzunehmende Menge Galvus hängt vom jeweiligen Krankheitszustand ab. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viele Galvus-Tabletten Sie einnehmen sollen. Die maximale Tagesdosis beträgt 100 mg.

Die übliche Dosierung ist entweder:

- 50 mg täglich, in einer Dosis morgens, falls Sie Galvus zusammen mit einem anderen Arzneimittel, einem sogenannten Sulfonylharnstoff, einnehmen.
- 100 mg täglich, aufgeteilt in je 50 mg morgens und 50 mg abends, wenn Sie Galvus allein, zusammen mit einem anderen Arzneimittel, nämlich Metformin oder einem Glitazon, in einer Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, oder mit Insulin einnehmen.
- 50 mg täglich, in einer Dosis morgens, falls Sie unter einer mittelschweren bis schweren Nierenerkrankung leiden oder falls Sie dialysiert werden.

Wie sollen Sie Galvus einnehmen?

- Schlucken Sie die Tablette unzerkaut mit etwas Wasser.

Wie lange sollen Sie Galvus einnehmen?

- Nehmen Sie Galvus täglich und so lange ein, wie vom Arzt verordnet. Eventuell müssen Sie dieses Arzneimittel über eine lange Zeit einnehmen.
- Ihr Arzt wird regelmäßige Kontrollen Ihres Krankheitszustands durchführen, um sich zu vergewissern, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie eine größere Menge von Galvus eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten Galvus genommen haben oder wenn jemand anders Ihr Arzneimittel eingenommen hat, **sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt**. Es kann sein, dass medizinische Behandlung benötigt wird. Nehmen Sie die Packung mit, wenn Sie zu einem Arzt oder ins Krankenhaus gehen müssen.

Wenn Sie die Einnahme von Galvus vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie die nächste Dosis dann zur üblichen Zeit. Falls Sie Ihr Versäumnis erst kurz vor Ihrem nächsten Einnahmezeitpunkt bemerken, lassen Sie die verpasste Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Galvus abbrechen

Setzen Sie Galvus nicht ab, außer Ihr Arzt hat es verordnet. Wenn Sie sich fragen, wie lange Sie dieses Arzneimittel einnehmen müssen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Symptome müssen sofort medizinisch behandelt werden:

Sie sollten Galvus absetzen und sofort Ihren Arzt aufsuchen, falls Sie die folgenden Nebenwirkungen bei sich bemerken:

- Angioödem (selten: betrifft bis zu 1 von 1000 Patienten): Symptome wie geschwollenes Gesicht, Zunge oder Hals, Schwierigkeiten beim Schlucken, Schwierigkeiten beim Atmen, plötzlicher Hautausschlag oder Nesselsucht, die auf eine Reaktion hinweisen können, die auch Angioödem genannt wird.
- Lebererkrankung (Hepatitis) (selten): Symptome wie Gelbfärbung der Haut und der Augen, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder dunkel gefärbter Urin, die auf eine Lebererkrankung (Hepatitis) hinweisen können.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) (Häufigkeit nicht bekannt): Symptome wie schwere und anhaltende Bauchschmerzen (im Bereich des Magens), die bis zum Rücken ausstrahlen können, sowie Übelkeit und Erbrechen.

Andere Nebenwirkungen

Einige Patienten hatten folgende Nebenwirkungen, während sie Galvus und Metformin einnahmen:

- Häufig (betrifft bis zu 1 von 10 Patienten): Zittern, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, niedriger Blutzucker
- Gelegentlich (betrifft bis zu 1 von 100 Patienten): Müdigkeit

Einige Patienten hatten folgende Nebenwirkungen, während sie Galvus und einen Sulfonylharnstoff einnahmen:

- Häufig: Zittern, Kopfschmerzen, Schwindel, Schwächegefühl, niedriger Blutzucker
- Gelegentlich: Verstopfung
- Sehr selten (betrifft bis zu 1 von 10000 Patienten): Halsschmerzen, laufende Nase

Einige Patienten hatten folgende Nebenwirkungen, während sie Galvus und ein Glitazon einnahmen:

- Häufig: Gewichtszunahme, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (Ödeme)
- Gelegentlich: Kopfschmerzen, Schwächegefühl, niedriger Blutzucker

Einige Patienten hatten die folgenden Nebenwirkungen, während sie Galvus allein einnahmen:

- Häufig: Schwindel
- Gelegentlich: Kopfschmerzen, Verstopfung, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (Ödeme), Gelenkschmerzen, niedriger Blutzucker
- Sehr selten: Halsschmerzen, laufende Nase, Fieber

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Galvus, Metformin und einem Sulfonylharnstoff zu folgenden Nebenwirkungen:

- Häufig: Schwindel, Zittern, Schwäche, niedriger Blutzucker, übermäßiges Schwitzen

Bei einigen Patienten kam es während der Einnahme von Galvus und Insulin (mit oder ohne Metformin) zu folgenden Nebenwirkungen:

- Häufig: Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit (Nausea), niedriger Blutzucker, Sodbrennen
- Gelegentlich: Durchfall, Blähungen

Seit der Markteinführung dieses Arzneimittels wurden auch die folgenden Nebenwirkungen berichtet:

- Häufigkeit nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht bestimmt werden): Juckender Hautausschlag, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, örtlich begrenzt Hautabschälungen oder Blasen, Muskelschmerzen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Galvus aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Blister oder dem Umkarton angegebenen Verfalldatum („EXP“ / „Verwendbar bis“) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
- Verwenden Sie keine Galvus-Packung, die beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Galvus enthält

- Der Wirkstoff ist Vildagliptin.
Jede Tablette enthält 50 mg Vildagliptin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) und Magnesiumstearat.

Wie Galvus aussieht und Inhalt der Packung

Galvus 50 mg Tabletten sind rund, weiß bis hell-gelblich und flach. Auf einer Seite ist „NVR“, auf der anderen „FB“ eingepreßt.

Galvus 50 mg Tabletten sind in Packungen mit 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 oder 336 Tabletten und in Bündelpackungen, bestehend aus 3 Kartons, von denen jeder 112 Tabletten enthält, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
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

Novartis Pharma Services Inc.
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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.