

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galvus 50 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин (vildagliptin).

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка съдържа 47,82 mg лактоза (безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бяла до бледо жълта, кръгла (диаметър 8 mm), таблетка с плоски страни и скосени ръбове. С вдлъбнато релефно означение "NVR" от едната страна и "FB" от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Вилдаглиптин е показан като допълнение към диетата и упражненията за подобрене на гликемичния контрол при възрастни със захарен диабет тип 2:

- като монотерапия при пациенти, за които метформин е неподходящ поради противопоказания или непоносимост.
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за налични данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Когато се прилага като монотерапия, в комбинация с метформин, в комбинация с тиазолидиндион, в комбинация с метформин и сулфониурейно производно или в комбинация с инсулин (със или без метформин), препоръчаната дневна доза на вилдаглиптин е 100 mg, приложена като една доза от 50 mg сутрин и една доза от 50 mg вечер.

Когато се прилага в двойна комбинация със сулфониурейно производно, препоръчаната доза на вилдаглиптин е 50 mg веднъж дневно сутрин. При тази популация пациенти, вилдаглиптин 100 mg дневно не е по-ефективен от вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно.

Когато се прилага в комбинация със сулфониурейно производно, може да се има предвид по-ниска доза на сулфониурейното производно, за да се намали риска от хипогликемия.

Дози по-високи от 100 mg не се препоръчват.

Ако се пропусне приема на една доза Galvus, тя трябва да се приеме веднага, след като пациентът си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в един ден.

Безопасността и ефикасността на вилдаглиптин, прилаган като тройна перорална терапия в комбинация с метформин и тиазолидиндион не са установени.

Допълнителна информация за специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. също точки 5.1 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≥ 50 ml/min). При пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) препоръчителната доза на Galvus е 50 mg веднъж дневно (вж. също точки 4.4, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Galvus не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) преди започване на лечението > 3 пъти горната граница на нормалното (ГГН) (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на Galvus при деца и юноши (< 18 години). Безопасността и ефикасността на Galvus при деца и юноши (< 18 години) не са установени. Липсват данни (вж. също точка 5.1).

Начин на приложение

Перорално приложение

Galvus може да се прилага със или без храна (вж. също точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Galvus не е заместител на инсулина при инсулин-зависими пациенти. Galvus не трябва да се прилага при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с ESRD, провеждащи хемодиализа, е ограничен. Поради тази причина Galvus трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти (вж. също точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Galvus не трябва да се прилага при пациенти с чернодробно увреждане, включително пациенти със стойности на АЛАТ или АСАТ преди започване на лечението > 3 пъти ГГН (вж. също точки 4.2 и 5.2).

Мониторинг на чернодробните ензими

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и стойностите на изследванията за чернодробна функция се възвръщат до нормалните след прекратяване на лечението. Преди започване на лечението с Galvus трябва да се проведат изследвания за чернодробна функция, за да се знае изходното ниво на пациента. По време на лечението с Galvus чернодробната функция трябва да се наблюдава на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Пациентите, при които се повишат стойностите на трансaminaзите, трябва да бъдат контролирани с повторно изследване на чернодробната функция за потвърждаване на данните и след това да бъдат проследени с често изследване на функцията на черния дроб, до достигане на нормални стойности. Препоръчва се преустановяване на терапията с Galvus, ако повишаването на АСАТ или АЛАТ три пъти над ГГН или повече персистира.

Пациентите, които развият жълтеница или други признаци, предполагащи нарушена чернодробна функция, трябва да прекратят лечението си с Galvus.

След прекратяване на лечението с Galvus и нормализиране на тестовете за чернодробна функция, лечението с Galvus не трябва да се започва отново.

Сърдечна недостатъчност

Клинично изпитване на вилдаглиптин при пациенти с функционален клас I-III според Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) спрямо плацебо. Клиничният опит при пациенти с функционален клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин все още е ограничен и от резултатите не могат да бъдат направени никакви изводи (вж. точка 5.1).

Няма опит с приложение на вилдаглиптин при клинични изпитвания при пациенти с функционален клас IV по NYHA и поради това приложението му при тези пациенти не се препоръчва.

Нарушения на кожата

При неклинични токсикологични проучвания има съобщения за нарушения на кожата по крайниците при маймуни, в това число мехури и разязвявания (вж. точка 5.3). Въпреки че при клинични изпитвания не се наблюдава повишена честота на кожни лезии, съществува ограничен опит при пациенти с кожни усложнения, в резултат от диабет. Освен това има постмаркетингови съобщения за булозни и ексфолиативни кожни лезии. Следователно, при спазване на рутинните здравни грижи за пациентите с диабет, се препоръчва мониторинг за нарушения на кожата като мехури или разязвявания.

Остър панкреатит

Употребата на вилдаглиптин е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит.

Ако се подозира наличие на панкреатит, приемът на вилдаглиптин трябва да се преустанови, ако се потвърди наличие на остър панкреатит, лечението с вилдаглиптин не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за прекаран остър панкреатит.

Хипогликемия

Известно е, че сулфонилуреите може да предизвикат хипогликемия. Пациентите, приемащи вилдаглиптин в комбинация със сулфонилуреино производно, могат да бъдат изложени на риск от възникване на хипогликемия. Поради тази причина, може да се обмисли приложението на по-ниска доза на сулфонилуреиното производно, за да се намали риска от възникване на хипогликемия.

Помощни вещества

Това лекарство съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Вилдаглиптин има нисък потенциал за взаимодействия с едновременно приложени лекарствени продукти. Тъй като вилдаглиптин не е субстрат на ензима цитохром Р (СYP) 450 и не инхибира, и не индуцира ензимите СYP 450, няма вероятност за взаимодействие с активни вещества, които са субстрати, инхибитори или индуктори на тези ензими.

Комбинация с пиоглитазон, метформин или глибурид

Резултатите от проучвания, проведени с тези перорални антидиабетни лекарствени продукти, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Дигоксин (субстрат на Pgp), варфарин (субстрат на СYP2C9)

Клиничните проучвания, проведени със здрави участници, не показват клинично значими фармакокинетични взаимодействия. Това обаче, не е установено при прицелната популация.

Комбинация с амлодипин, рамиприл, валсартан или симвастатин

Проучвания за лекарствени взаимодействия при здрави участници са проведени с амлодипин, рамиприл, валсартан и симвастатин. При тези проучвания, след едновременно приложение с вилдаглиптин, не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Комбинация с АСЕ инхибитори

Възможен е повишен риск от развитие на ангиоедем при пациенти със съпътстващ прием на АСЕ инхибитори (вж. точка 4.8).

Както и при другите перорални антидиабетни лекарствени продукти, хипогликемичният ефект на вилдаглиптин може да бъде намален от определени активни вещества, включващи тиазиди, кортикостероиди, тироидни продукти и симпатикомиметици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на вилдаглиптин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Поради липса на данни при хора, Galvus не трябва да се използва при бременност.

Кърмене

Не е известно дали вилдаглиптин се екскретира в кърмата. Проучванията при животни показват екскреция на вилдаглиптин в млякото. Galvus не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефекта на Galvus върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, които усещат замаяност като нежелана реакция, трябва да избягват да шофират и да работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност са получени от общо 5 451 пациенти с експозиция на вилдаглиптин при дневна доза 100 mg (50 mg два пъти дневно) в рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания с продължителност най-малко 12 седмици. От тези пациенти, 4 622 пациенти получават вилдаглиптин като монотерапия, а 829 пациенти получават плацебо.

По-голямата част от нежеланите реакции в тези изпитвания са леко изразени и преходни, и не изискват преустановяване на лечението. Не се установява връзка между нежеланите реакции и възраст, етническа принадлежност, продължителност на експозицията, или дневната доза. Съобщава се за хипогликемия при пациенти, които получават вилдаглиптин едновременно със сулфониурейя и инсулин. Съобщава се за риск от възникване на остър панкреатит при употребата на вилдаглиптин (вж. точка 4.4).

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщавани при пациенти, които приемат Galvus в двойнослепи проучвания като монотерапия или като допълващи терапии, са изброени по-долу за всяко показание по системи и абсолютна честота. Честотите са дефинирани като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, които получават вилдаглиптин като монотерапия или като допълваща терапия в контролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас – нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	
Назофарингит	Много чести
Инфекция на горните дихателни пътища	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Хипогликемия	Нечести
Нарушения на нервната система	
Замаяност	Чести
Главоболие	Чести
Тремор	Чести
Нарушения на очите	
Замъглено зрение	Чести
Стомашно-чревни нарушения	
Запек	Чести
Гадене	Чести
Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести
Диария	Чести
Коремна болка, включително в горната част на корема	Чести
Повръщане	Чести
Флатуленция	Нечести
Панкреатит	Редки
Хепатобилиарни нарушения	
Хепатит	С неизвестна честота*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Хиперхидроза	Чести
Обрив	Чести
Пруритус	Чести
Дерматит	Чести
Уртикария	Нечести
Екسفолитивни и булозни кожни лезии, включително булозен пемфигоид	С неизвестна честота*
Кожен васкулит	С неизвестна честота*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Артралгия	Чести
Миалгия	Чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Ерекtilна дисфункция	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Астения	Чести
Периферен оток	Чести
Умора	Нечести
Втрисане	Нечести
Изследвания	
Отклонения в чернодробните функционални показатели	Нечести
Повишаване на теллото	Нечести
* Въз основа на постмаркетинговия опит.	

Описание на избрани нежелани реакции

Чернодробно увреждане

Има съобщения за редки случаи на нарушена чернодробна функция (включително хепатит). В тези случаи пациентите като цяло са без симптоми, без клинични последици и чернодробната функция се възвръща до нормална след прекратяване на лечението. В данните от контролирани изпитвания като монотерапия и като допълваща терапия с продължителност до 24 седмици, честотата на повишаване на АЛТ или АСАТ ≥ 3 пъти ГН (класифицирана като наличие при най-малко 2 последователни измервания или при финалната on-treatment визита) е 0,2%, 0,3% и 0,2% съответно за вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно и всички сравнителни продукти. Тези повишавания на трансaminaзите като цяло са безсимптомни, непрогресиращи по характер и не са свързани с холестаза или жълтеница.

Ангиоедем

При лечение с вилдаглиптин се съобщава за редки случаи на ангиоедем с честота сходна с тази на контролите. По-голямата част от случаите са съобщени, когато вилдаглиптин е прилаган в комбинация с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитор). По-голямата част от събитията са леки по тежест и отзвучават при продължаване на лечението с вилдаглиптин.

Хипогликемия

В сравнителни, контролирани проучвания на монотерапия, хипогликемията е нечеста при използване на вилдаглиптин (0,4%) като монотерапия спрямо активен сравнителен продукт или плацебо (0,2%). Няма съобщения за тежки или сериозни събития на хипогликемия. При употреба като допълваща терапия към метформин, хипогликемия възниква при 1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,4% от пациентите на плацебо. При добавяне на пиоглитазон, хипогликемия възниква при 0,6% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно, хипогликемия възниква при 1,2% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 0,6% от пациентите на плацебо. При добавяне на сулфонилурейно производно и метформин, хипогликемия възниква при 5,1% от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 1,9% от пациентите на плацебо. При пациенти, приемащи вилдаглиптин в комбинация с инсулин, честотата на възникване на хипогликемия е 14% за вилдаглиптин и 16% за плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Информацията за предозиране с вилдаглиптин е ограничена.

Симптоми

Информацията за вероятните симптоми на предозиране е получена от проучване за поносимост на покачваща се доза при здрави лица, на които е прилаган Galvus в продължение на 10 дни. При 400 mg са описани три случая на мускулни болки и отделни случаи на леки и преходни парестезии, фебрилитет, отоци и преходно повишаване на нивата на липазата. При 600 mg един участник е получил оток на стъпалата и ръцете, и повишаване на нивата на креатинфосфокиназата (КФК), аспартат аминотрансферазата (АСАТ), С-реактивния протеин (CRP) и миоглобина. Трима други участници са имали отоци по ходилата, в два от случаите с парестезии. Всички симптоми и лабораторни отклонения отзвучават без лечение, след преустановяване на приема на изследвания лекарствен продукт.

Лечение

В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение. Вилдаглиптин не може да бъде отстранен чрез хемодиализа, докато главният му метаболит след хидролиза (LAY 151) може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH02

Вилдаглиптин, като член на класа лекарствени продукти, стимулиращи лангерхансовите клетките в панкреаса, е мощен и селективен инхибитор на DPP-4.

Механизъм на действие

Приложението на вилдаглиптин води до бързо и пълно потискане на активността на DPP-4, което води до повишаване на ендогенните нива на инкретиновите хормони GLP-1 (glucagon-like peptide 1) и GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide), както на гладно, така и след нахранване.

Фармакодинамични ефекти

Посредством повишаване на ендогенните нива на тези инкретинови хормони, вилдаглиптин увеличава чувствителността на бета клетките към кръвната захар, което води до подобряване на зависимата от кръвната захар инсулинова секреция. Лечението с вилдаглиптин 50-100 mg дневно при пациенти с диабет тип 2 значително подобрява маркерите за функция на бета клетките, включително НОМА-β (Homeostasis Model Assessment-β), отношението проинсулин към инсулин и измерванията на отговора на бета клетките при кръвнозахарен профил с чести проби. При лица без диабет (нормогликемични), вилдаглиптин не стимулира инсулиновата секреция и не намалява стойностите на кръвната захар.

Чрез повишаване на ендогенните нива на GLP-1, вилдаглиптин също увеличава чувствителността на алфа-клетките към кръвната захар, което води до по-адекватна секреция на глюкагон спрямо нивото на кръвната захар.

Подчертаното увеличаване на съотношението инсулин/глюкагон в хода на хипергликемия, поради завишеното ниво на инкретинови хормони, води до намаляване на синтеза на глюкоза от черния дроб, както на гладно, така и след нахранване, което води до намаляване на гликемията.

Известният ефект на повишените нива на GLP-1, които забавят стомашното изпразване, не се наблюдава при лечение с вилдаглиптин.

Клинична ефикасност и безопасност

Над 15 000 пациенти със захарен диабет тип 2 участват в двойнослепи плацебо- или активно контролирани изпитвания с продължителност на лечението над 2 години. При тези проучвания вилдаглиптин се прилага на повече от 9 000 пациенти, в дневни дози от 50 mg веднъж дневно, 50 mg два пъти дневно или 100 mg веднъж дневно. Над 5 000 мъже и над 4 000 жени приемат вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно или 100 mg дневно. Над 1 900 пациенти, приемащи вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно, или 100 mg дневно са ≥ 65 -години. При тези изпитвания, вилдаглиптин се прилага като монотерапия при пациенти със захарен диабет тип 2, които никога не са приемали лекарствено лечение за диабета, или в комбинация при пациенти, чийто контрол не е задоволителен при лечение с други антидиабетни лекарствени продукти.

Като цяло, вилдаглиптин подобрява гликемичния контрол, когато се прилага като монотерапия, или когато се прилага в комбинация с метформин, сулфонилуреен продукт и тиазолидиндион, което се оценява по клинично значимото намаляване на стойностите на HbA_{1c} в края на проучването спрямо изходните стойности (вж. Таблица 2).

В хода на клинични изпитвания, степента на намаляване на HbA_{1c} с вилдаглиптин е била по-голяма при пациенти с по-висока изходна стойност на HbA_{1c}.

В 52-седмично двойносляпо контролирано изпитване, където вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) намалява изходния HbA_{1c} с -1% в сравнение с -1,6% за метформин (титриран до 2 g/дневно), не се достига статистически показател за не по-малка ефикасност. Пациентите, лекувани с вилдаглиптин, съобщават за значително по-ниска честота на стомашно-чревни нежелани лекарствени реакции, спрямо тези, лекувани с метформин.

В 24-седмично двойносляпо контролирано изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с розиглитазон (8 mg веднъж дневно). Средното намаление е -1,20% за вилдаглиптин и -1,48% за розиглитазон, при пациенти със среден изходен HbA_{1c} от 8,7%. Пациентите, които получават розиглитазон, повишават телесното си тегло средно с (+1,6 kg), докато тези, които получават вилдаглиптин, не повишават телесното си тегло (-0,3 kg). Честотата на периферни отоци е по-ниска в групата с вилдаглиптин в сравнение с групата с розиглитазон (съответно 2,1% спрямо 4,1%).

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (до 320 mg/ден). На втората година средното понижение на нивата на HbA_{1c} е -0,5% за вилдаглиптин и -0,6% за гликлазид, при среден изходен HbA_{1c} от 8,6%. Вилдаглиптин не показва статистически значима не по-малка ефективност спрямо гликлазид. Вилдаглиптин се свързва с по-малко случаи на хипогликемия (0,7%) отколкото гликлазид (1,7%).

В 24-седмично клинично изпитване, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с пиоглитазон (30 mg веднъж дневно) при пациенти, при които не е постигнат задоволителен гликемичен контрол с метформин (средна дневна доза: 2020 mg). Средното понижение на нивата на HbA_{1c}, при среден изходен HbA_{1c} от 8,4%, е -0,9% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -1,0% при добавяне на пиоглитазон към метформин. Средното повишаване на телесното тегло, наблюдавано при пациентите, приемащи пиоглитазон в допълнение към метформин е +1,9 kg, спрямо +0,3 kg при пациентите, приемащи вилдаглиптин в допълнение към метформин.

В клинично изпитване с 2-годишна продължителност, вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с глимепирид (до 6 mg/ден - средна доза през 2-те години: 4,6 mg) при пациенти, лекувани с метформин (средна дневна доза: 1894 mg). След 1 година средното понижение на нивата на HbA_{1c} е -0,4% при добавяне на вилдаглиптин към метформин и -0,5% при добавяне на глимепирид към метформин, при среден изходен HbA_{1c} от 7,3%. Промяната в телесното тегло при вилдаглиптин е -0,2 kg спрямо +1,6 kg при глимепирид. Честотата на случаите на хипогликемия е значително по-ниска в групата на вилдаглиптин (1,7%) в сравнение с групата на глимепирид (16,2%). В крайната точка на проучването (след 2 години) стойностите на промяната на HbA_{1c} спрямо изходното ниво са еднакви на изходните стойности в двете терапевтични групи, а различията по отношение на промяната в телесното тегло и случаите на хипогликемия се запазват.

В 52-седмично изпитване вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) е сравнен с гликлазид (средна дневна доза: 229,5 mg/ден) при пациенти, непостижали контрол с метформин (изходна доза на метформин 1928 mg/ден). След 1 година средното понижение на HbA_{1c} е -0,81% при добавяне на вилдаглиптин към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,4%) и -0,85% при добавяне на гликлазид към метформин (при среден изходен HbA_{1c} 8,5%); показана е статистически значима не по-малка ефикасност (95% CI -0,11 – 0,20). Промяната в телесното тегло е +0,1 kg при вилдаглиптин спрямо +1,4 kg при гликлазид.

В 24-седмично изпитване е оценена ефикасността на фиксираната дозова комбинация от вилдаглиптин и метформин (постепенно титирирана до доза от 50 mg/500 mg два пъти дневно или 50 mg/1000 mg два пъти дневно), приложена като първоначална терапия при пациенти, неприемали преди това други лекарства. Комбинацията вилдаглиптин/метформин 50 mg/1000 mg, приложена два пъти дневно, понижава HbA_{1c} с -1,82%, вилдаглиптин/метформин 50 mg/500 mg, приложена два пъти дневно, с -1,61%, метформин 1000 mg, приложен два пъти дневно, с -1,36%, а вилдаглиптин 50 mg, приложен два пъти дневно, с -1,09% при изходен HbA_{1c} 8,6%. Понижението на HbA_{1c}, наблюдавано при пациенти с изходен HbA_{1c} ≥10,0%, е по-голямо.

Проведено е 24-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване, за да се оцени терапевтичният ефект на вилдаглиптин 50 mg веднъж дневно спрямо плацебо при 515 пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (N=294), или тежко бъбречно увреждане (N=221). 68,8% и 80,5% от пациентите, съответно, с умерено и тежко бъбречно увреждане, са лекувани с инсулин на изходно ниво (средна дневна доза, съответно, 56 единици и 51,6 единици). При пациентите с умерено бъбречно увреждане вилдаглиптин значително понижава HbA_{1c} спрямо плацебо (разлика -0,53%) от средна стойност на изходно ниво 7,9%. При пациентите с тежко бъбречно увреждане вилдаглиптин значително понижава HbA_{1c} спрямо плацебо (разлика -0,56%) от средна стойност на изходно ниво 7,7%.

24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 318 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с метформин (≥1500 mg дневно) и глимепирид (≥4 mg дневно). Вилдаглиптин в комбинация с метформин и глимепирид значително понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. Коригираната спрямо плацебо разлика в понижението на HbA_{1c} спрямо изходното ниво от 8,8% е -0,76%.

24-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано изпитване е проведено при 449 пациенти, за да се оцени ефикасността и безопасността на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) в комбинация с постоянна доза базален или смесен инсулин (средна дневна доза от 41 единици), със съпътстващ прием на метформин (N=276) или без съпътстващ прием на метформин (N=173). Вилдаглиптин в комбинация с инсулин значително понижава HbA_{1c} спрямо плацебо. В общата популация коригираното спрямо плацебо понижение от средна изходната стойност на HbA_{1c} 8,8%, е -0,72%. В подгрупите, лекувани с инсулин, със или без съпътстващ прием на метформин, коригираното спрямо плацебо средно понижение на HbA_{1c}, е съответно -0,63% и -0,84%. Честотата на хипогликемия в общата популация е 8,4% и 7,2%, съответно в групите на вилдаглиптин и плацебо. При пациентите, приемащи вилдаглиптин, не се наблюдава повишаване на теглото (+0,2 kg), докато при приемащите плацебо се наблюдава понижение на теглото (-0,7 kg).

В друго 24-седмично проучване при пациенти с по-напреднал захарен диабет тип 2, при които не е постигнат адекватен контрол с лечението с инсулин (бързодействащ и по-дългодействащ, средна инсулинова доза от 80 IU/дневно), средното понижение на HbA_{1c} при добавяне на вилдаглиптин (50 mg два пъти дневно) към инсулина е статистически значимо по-голямо, отколкото при комбинацията плацебо плюс инсулин (0,5% спрямо 0,2%). Честотата на хипогликемия е по-ниска в групата на вилдаглиптин, отколкото в плацебо групата (22,9% спрямо 29,6%).

Проведено е 52-седмично многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо изпитване при пациенти с диабет тип 2 и застойна сърдечна недостатъчност (функционален клас I-III по NYHA), за да се оцени ефекта на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=128) спрямо плацебо (N=126) върху фракцията на изтласкване на лявата камера (LVEF). Приложението на вилдаглиптин не е свързано с промяна във функцията на лявата камера или с влошаване на съществуваща ЗСН. Като цяло предварително определените нежелани сърдечносъдови събития са балансирани. Наблюдават се повече сърдечносъдови събития при пациентите със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA, лекувани с вилдаглиптин спрямо плацебо. Все пак на изходно ниво съществува дисбаланс по отношение на сърдечносъдовия риск в полза на плацебо и броят на събитията е нисък, което изключва категорични заключения. Вилдаглиптин значително понижава HbA_{1c} спрямо плацебо на 16-та седмица (разлика от 0,6%) при средно изходно ниво от 7,8%. В подгрупата с клас III по NYHA понижението в HbA_{1c} сравнено с плацебо е по-ниско (0,3% разлика), но не може да се направи заключение, поради малкия брой пациенти (n=44). Честотата на случаите на хипогликемия в общата популация е съответно 4,7% и 5,6% в групите на вилдаглиптин и плацебо.

Проведено е петгодишно, многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване (VERIFY) при пациенти със захарен диабет тип 2, за да се оцени ефектът на ранна комбинирана терапия с вилдаглиптин и метформин (N = 998) спрямо стандартна първоначална монотерапия с метформин, последвана от комбинация с вилдаглиптин (група на последователно лечение) (N = 1 003) при новодиагностицирани пациенти със захарен диабет тип 2. Схемата с комбинацията на вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно плюс метформин води до статистически и клинично значимо относително намаляване на риска “време до потвърден неуспех на първоначалното лечение“ (стойност на HbA_{1c} ≥7%), спрямо монотерапия с метформин при нелекувани до момента пациенти със захарен диабет тип 2 през 5-годишната продължителност на проучването (HR [95%CI]: 0,51 [0,45, 0,58]; p<0,001). Честотата на неуспех на първоначалното лечение (стойност на HbA_{1c} ≥7%) е 429 (43,6%) пациенти в групата на лечение с комбинацията и 614 (62,1%) пациенти в групата на последователно лечение.

Сърдечносъдов риск

Мета анализ на независимо и предварително определените сърдечносъдови нежелани събития от 37 фаза III и IV клинични проучвания при монотерапия и комбинирана терапия, с продължителност над 2 години (средна експозиция 50 седмици за вилдаглиптин и 49 седмици за сравнителните продукти), показва, че лечението с вилдаглиптин не е свързано с повишаване на сърдечносъдовия риск спрямо сравнителните продукти. Съставната крайна точка на предварително определените големи сърдечносъдови събития (major adverse cardiovascular events – MACE), включително остър миокарден инфаркт, инсулт или смърт поради сърдечносъдова причина, е подобна при вилдаглиптин спрямо комбинираните активни и плацебо сравнителни продукти [Относителен риск по Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% CI 0,61-1,11)]. MACE настъпва при 83 от 9 599 (0,86%) пациенти, лекувани с вилдаглиптин и при 85 от 7 102 (1,20%) пациенти, лекувани със сравнителен продукт. Оценката на всеки отделен компонент на MACE не показва повишен риск (подобен M-H RR). Събития с потвърдена сърдечна недостатъчност (СН), дефинирана като СН, изискваща хоспитализация, или новопоявила се СН, се съобщават при 41 (0,43%) от пациентите, лекувани с вилдаглиптин и при 32 (0,45%) от пациентите, лекувани със сравнителен продукт M-H RR 1,08 (95 CI 0,68-1,70).

Таблица 2 Основни резултати за ефикасност на вилдаглиптин при плацебо контролирани изпитвания за монотерапия и при изпитвания за допълваща комбинирана терапия (първична ITT популация за ефикасност)

Плацебо контролирани проучвания – монотерапия	Средна изходна стойност на HbA_{1c} (%)	Средна промяна спрямо изходния HbA_{1c} (%) на 24^{та} седмица	Плацебо коригирана средна промяна на HbA_{1c} (%) на 24^{та} седмица (95% ДИ)
Проучване 2301: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Проучване 2384: Вилдаглиптин 50 mg два пъти дневно (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p < 0,05 за сравнението спрямо плацебо			
Проучвания за допълващо/комбинирано лечение			
Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + метформин (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Вилдаглиптин 50 mg дневно + глимепирид (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + пиоглитазон (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Вилдаглиптин 50 mg двукратно дневно + метформин + глимепирид (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p < 0,05 за сравнението спрямо плацебо + сравнителен лекарствен продукт			

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с вилдаглиптин във всички подгрупи на педиатричната популация със захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на гладно вилдаглиптин се абсорбира бързо с пикови плазмени концентрации, наблюдавани на 1,7 час. Храната слабо забавя времето за достигане на пикова плазмена концентрация до 2,5 часа, но не повлиява общата експозиция (AUC). Приложението на вилдаглиптин с храна води до намаляване на C_{max} (19%). Степента на промяна обаче, не е клинично значима, така че Galvus може да се прилага със или без храна. Абсолютната бионаличност е 85%.

Разпределение

Свързването на вилдаглиптин с плазмените протеини е слабо (9,3%), като вилдаглиптин се разпределя поравно между плазмата и червените кръвни клетки. Средният обем на разпределение на вилдаглиптин при стационарно състояние след интравенозно приложение (V_{ss}) е 71 литра, което предполага извънсъдово разпределение.

Биотрансформация

69% от дозата вилдаглиптин се метаболизира, което е основният път на елиминиране при хора. Главният метаболит (LAY 151) е фармакологично неактивен и е продукт на хидролизата на цианогрупата на 57% от дозата вилдаглиптин, последван от глюкуронид (BQS867) и продуктите на amidна хидролиза (4% от дозата). *In vitro* данни от човешки бъбречни микрозомални системи сочат, че бъбрекът може да е един от основните органи, допринасящи за хидролизата на вилдаглиптин до неговия главен неактивен метаболит LAY151. DPP-4 допринася частично за хидролизата на вилдаглиптин въз основа на *in vivo* проучване, в което са използвани плъхове с дефицит на DPP-4. Вилдаглиптин не се метаболизира в значима степен от CYP 450 ензимите. Следователно, метаболитният клирънс на вилдаглиптин не се очаква да се повлияе от едновременното приложение с CYP 450 инхибитори и/или индуктори. *In vitro* проучванията показват, че вилдаглиптин не инхибира/индуцира CYP 450 ензимите. Ето защо, вилдаглиптин няма вероятност да повлиява метаболитния клирънс на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти, метаболизирани от CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 или CYP 3A4/5.

Елиминиране

След перорално приложение на [^{14}C] вилдаглиптин, приблизително 85% от дозата се екскретира в урината и 15% от дозата се установява във фецеса. 23% от дозата вилдаглиптин след перорално приложение се екскретира от бъбреците в непроменен вид. След интравенозно приложение при здрави лица, общият плазмен и бъбречен клирънс на вилдаглиптин е съответно 41 и 13 l/h. Средният терминален полуживот след интравенозно приложение, е приблизително 2 часа. Елиминационният полуживот след перорално приложение е приблизително 3 часа.

Линейност/нелинейност

C_{max} на вилдаглиптин и площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC), се увеличават приблизително пропорционално на дозата, в рамките на терапевтичния дозов интервал.

Характеристики при специфични групи пациенти

Пол

Не се наблюдават клинично значими разлики във фармакокинетиката на вилдаглиптин при здрави мъже и жени в широк възрастов диапазон и индекс на телесна маса (ИТМ). Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от пола.

Старческа възраст

При здрави доброволци в старческа възраст (≥ 70 години), общата експозиция към вилдаглиптин (100 mg веднъж дневно) се повишава с 32%, с 18% повишаване на пиковата плазмена концентрация, в сравнение със здрави млади доброволци (18-40 години). Счита се обаче, че тези промени не са клинично значими. Инхибирането на DPP-4 от вилдаглиптин не се повлиява от възрастта.

Чернодробно увреждане

Ефектът на увредената чернодробна функция върху фармакокинетиката на вилдаглиптин, е проучен при пациенти с леко, умерено и тежко чернодробно увреждане, въз основа на скората Child-Pugh (вариращ от 6 за леките, до 12 за тежките) в сравнение със здрави лица. Експозицията на вилдаглиптин след еднократна доза при пациенти с леко и умерено чернодробно увреждане, е намалена (съответно 20% и 8%), докато експозицията на вилдаглиптин при пациенти с тежко увреждане е повишена с 22%. Максималната промяна (увеличаване или намаляване) в експозицията на вилдаглиптин е $\sim 30\%$, което се счита, че не е клинично значимо. Няма корелация между тежестта на чернодробното заболяване и промяната в експозицията на вилдаглиптин.

Бъбречно увреждане

Проведено е отворено изпитване с многократно приложение, за да се оцени фармакокинетиката на по-ниската терапевтична доза вилдаглиптин (50 mg веднъж дневно) при пациенти с различна степен на хронично бъбречно увреждане, дефинирано чрез креатининовия клирънс (леко: 50 до <80 ml/min, умерено: 30 до <50 ml/min и тежко: <30 ml/min), спрямо нормални здрави контроли.

AUC на вилдаглиптин се повишава средно 1,4; 1,7 и 2 пъти, съответно, при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, спрямо нормални здрави участници. AUC на метаболитите LAY151 и BQS867 се повишава средно 1,5; 3 и 7 пъти, съответно, при пациентите с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане. Съществуващите ограничени данни от пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) показват, че експозицията на вилдаглиптин е подобна на тази при пациенти с тежко бъбречно увреждане. Концентрацията на LAY151 е приблизително 2-3 пъти по-висока, отколкото при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Вилдаглиптин се отстранява в малка степен чрез хемодиализа (3% при 3-4-часова хемодиализа с начало 4 часа след приложение на дозата).

Етническа група

Съществуват ограничени данни, които предполагат, че етническият произход няма голямо влияние върху фармакокинетиката на вилдаглиптин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При кучета се наблюдава забавяне на провеждането на импулси в сърцето при доза без клиничен ефект от 15 mg/kg (7-пъти над експозицията при хора, въз основа на C_{max}).

Кумулиране на пенести алвеоларни макрофаги в белите дробове, се наблюдава при плъхове и мишки. Дозата без клиничен ефект при плъхове е 25 mg/kg (5-пъти над експозицията при хора въз основа на AUC) и 750 mg/kg при мишки (142-пъти над експозицията при хора).

Стомашно-чревни симптоми, особено меки изпражнения, изпражнения със слуз, диария, и при високи дози - кръв в изпражненията, са наблюдавани при кучета. Ниво без клиничен ефект не е достигнато.

Вилдаглиптин не е мутагетен в конвенционалните *in vitro* и *in vivo* изпитвания за генотоксичност.

Проучване за фертилитет и ранно ембрионално развитие при плъхове, не дава данни за нарушения във фертилитета, репродуктивното представяне или ранното ембрионално развитие, в резултат на лечението с вилдаглиптин. Ембрио-феталната токсичност е изследвана при плъхове и зайци. Повишена честота на вълнообразни ребра се наблюдава при плъхове, във връзка с намалени параметри на телесното тегло на майките, при доза без клиничен ефект от 75 mg/kg (10-пъти над експозицията при хора). При зайци, намалено телесно тегло и промени на скелета, показателни за забавяне в развитието, са отбелязани само при наличието на тежка майчина токсичност, с доза без клиничен ефект от 50 mg/kg (9-пъти над експозицията при хора). Проведено е проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове. Промени се наблюдават само във връзка с майчина токсичност при ≥ 150 mg/kg, и включват преходно намаляване на телесното тегло и намалена двигателна активност във F1 поколението.

Двугодишно проучване за канцерогенност е проведено при плъхове с перорални дози до 900 mg/kg (приблизително 200 пъти експозицията при хора при максимално препоръчаната доза). Не се наблюдава увеличаване на честотата на туморите, които биха могли да са в резултат на вилдаглиптин. Друго двугодишно проучване за канцерогенност е проведено при мишки, с перорални дози до 1000 mg/kg. Повишената честота аденокарцином на гърдата и хемангиосарком, се наблюдава при доза без клиничен ефект от съответно 500 mg/kg (59 пъти над експозицията при хора) и 100 mg/kg (16 пъти над експозицията при хора). Счита се, че повишената честота на тези тумори при мишки не представлява съществен риск за хората, поради липсата на генотоксичност на вилдаглиптин и главния му метаболит, появата на туморите само при един вид и високите съотношения на системна експозиция, при които са наблюдавани туморите.

При 13-седмично токсикологично проучване при маймуни макаци, кожни лезии са отбелязани при дози ≥ 5 mg/kg/ден. Те се локализират предимно по крайниците (ръце, ходилата, ушите и опашката). При 5 mg/kg/ден (приблизителен еквивалент на AUC експозицията при хора при доза 100 mg), са наблюдавани само мехури. Те са обратими, независимо от това, че лечението е продължено и не са свързани с хистопатологични аномалии. Лющеща се кожа, белеща се кожа, струпей и рани на опашката с корелиращи хистопатологични промени са наблюдавани при дози ≥ 20 mg/kg/ден (приблизително 3 пъти над AUC експозицията при хора при доза 100 mg). Некротичните лезии на опашката се наблюдават при ≥ 80 mg/kg/ден. Кожните лезии не са обратими при маймуни, лекувани с 160 mg/kg/ден по време на 4-седмичния възстановителен период.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводна лактоза
Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиев/Алуминиев (РА/Аl/PVC//Аl) блистер

Наличен в опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 или 336 таблетки и групови опаковки, съдържащи 336 (3 опаковки по 112) таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 септември 2007 г.

Дата на последно подновяване: 23 юли 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galvus 50 mg таблетки
вилдаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за повече информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

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

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Galvus 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galvus 50 mg tablets
вилдаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за повече информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

Групова опаковка: 336 (3 опаковки по 112) таблетки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/414/018 336 таблетки (3 опаковки по 112)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Galvus 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galvus 50 mg tablets
вилдаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза (за повече информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Таблетка

112 таблетки. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/414/018 336 таблетки (3 опаковки по 112)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Galvus 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Galvus 50 mg таблетки
вилдаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Galvus 50 mg таблетки вилдаглиптин (vildagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Galvus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Galvus
3. Как да приемате Galvus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Galvus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Galvus и за какво се използва

Активното вещество на Galvus, вилдаглиптин, принадлежи към групата лекарства, наречени “перорални антидиабетни продукти”.

Galvus се използва за лечение на възрастни пациенти с диабет тип 2. Той се използва, когато диабетът не може да се контролира самостоятелно с диета и физически упражнения. Той подпомага контрола на нивата на кръвната захар. Вашият лекар ще Ви предпише Galvus самостоятелно или заедно с някои други антидиабетни лекарства, които вече приемате, ако те не са били достатъчно ефективни, за да постигнат контрол на диабета.

Диабет тип 2 се развива, ако организъмът не произвежда достатъчно инсулин или ако инсулинът, който организъмът произвежда, не действа така добре, както би трябвало. Може също така да се развие, ако организъмът произвежда прекалено много глюкагон.

Инсулинът е вещество, което спомага за понижаване на стойностите на захарта в кръвта, особено след нахранване. Глюкагонът е вещество, което отключва процеса на произвеждане на захар от черния дроб, което води до повишаване на стойностите на кръвната захар. И двете вещества се произвеждат от панкреаса.

Как действа Galvus

Galvus действа като стимулира панкреаса да произвежда повече инсулин и по-малко глюкагон. Това спомага за контролиране на стойностите на кръвната захар. Установено е, че това лекарство понижава нивото на кръвната захар, което може да помогне за предотвратяване на усложненията на диабета. Въпреки че сега започвате прием на лекарство за диабет, е важно да продължите да спазвате препоръчаните Ви диета и/или физически упражнения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Galvus

Не приемайте Galvus

- ако сте алергични към вилдаглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б). Ако мислите, че сте алергичен(а), към вилдаглиптин или някоя от другите съставки на Galvus, не приемайте това лекарство и говорете с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Galvus.

- ако имате диабет тип 1 (т.е. Вашият организъм не произвежда инсулин) или ако имате състояние, наречено диабетна кетоацидоза.
- ако приемате противодиабетно лекарство, известно като сулфониурейно лекарство (Вашият лекар може да поиска да намали дозата на сулфониурейното лекарство, когато го приемате едновременно с Galvus, за да избегне риска от ниска кръвна захар [хипогликемия]).
- ако имате умерено тежко или тежко бъбречно заболяване (ще трябва да приемате по-ниска доза Galvus).
- ако сте на хемодиализа.
- ако имате чернодробно заболяване.
- ако имате сърдечна недостатъчност.
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Ако преди сте приемали вилдаглиптин, но се е наложило да прекратите приема му поради чернодробно заболяване, не трябва да приемате това лекарство отново.

Диабетните кожни поражения са често усложнение на диабета. Препоръчва се да спазвате съветите за грижа за кожата и краката, дадени от Вашия лекар или медицинска сестра. Също така се препоръчва да обръщате особено внимание на нова поява на мехури или рани по време на приема на Galvus. Ако това се случи, трябва незабавно да се консултирате с Вашия лекар.

Ще Ви бъде направено изследване за определяне функцията на черния дроб, преди започване на лечение с Galvus, на тримесечни интервали през първата година и периодично след това. Това е необходимо, за да може признаците на повишени чернодробни ензими да бъдат открити възможно най-скоро.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на Galvus при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Galvus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Вашият лекар може да реши да промени дозата на Galvus, ако приемате други лекарства, като например:

- тиазиди или други диуретици (наречени още таблетки за отводняване);
- кортикостероиди (използвани обикновено за лечение на възпаление);
- лекарства за щитовидната жлеза;
- някои лекарства, повлияващи нервната система.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да приемате Galvus по време на бременност. Не е известно дали Galvus преминава в кърмата. Не трябва да приемате Galvus, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Ако чувствате замаяност по време на приема на Galvus, не шофирайте и не работете с машини.

Galvus съдържа лактоза

Galvus съдържа лактоза (млечна захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Galvus съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Galvus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате и кога

Количеството Galvus, което хората трябва да приемат, зависи от тяхното състояние. Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Galvus да приемате. Максималната дневна доза е 100 mg.

Обичайната доза на Galvus е една от следните:

- 50 mg дневно като една доза, приета сутрин, ако приемате Galvus с друго лекарство, наречено сулфонилурейя;
- 100 mg дневно, приети като 50 mg сутрин и 50 mg вечер, ако приемате Galvus самостоятелно, с друго лекарство, наречено метформин или глитазон, в комбинация с метформин и сулфонилурейно лекарство или с инсулин;
- 50 mg дневно, приети сутрин, ако имате умерено или тежко бъбречно увреждане, или ако сте на диализа.

Как да приемате Galvus

- Глътнете таблетката цяла с малко количество вода.

Колко дълго да приемате Galvus

- Приемайте Galvus всеки ден толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Може да е необходимо да приемате това лекарство за дълъг период от време.
- Вашият лекар редовно ще наблюдава Вашето състояние, за да проверява дали лечението има желаните ефекти.

Ако сте приели повече от необходимата доза Galvus

Ако сте приели прекалено много таблетки Galvus, или ако някой друг приеме Вашето лекарство, **информирайте веднага Вашия лекар**. Може да има необходимост от медицински грижи. Вземете опаковката с Вас, ако е необходимо да посетите лекар или да отидете в болница.

Ако сте пропуснали да приемете Galvus

Ако сте пропуснали да приемете доза от това лекарство, вземете пропуснатата доза веднага щом се сетите. След това приемете следващата доза в обичайното за това време. Ако приближава времето за следващата доза, не приемайте пропуснатата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

Ако сте спрели приема на Galvus

Не спирайте да приемате Galvus, докато Вашият лекар не ви каже да го направите. Ако имате въпроси относно продължителността на приема на това лекарство, говорете с Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои симптоми изискват незабавна медицинска грижа:

Трябва незабавно да спрете приема на Galvus и да посетите Вашия лекар, ако имате следните нежелани реакции:

- Ангиоедем (рядко: може да засегне до 1 на 1 000 души): Симптомите включват подуване на лицето, езика или гърлото, затруднено преглъщане, затруднено дишане, внезапна поява на обрив или копривна треска, които може да сигнализират за реакция, известна като „ангиоедем“;
- Чернодробно заболяване (хепатит) (с неизвестна честота): Симптомите включват пожълтяване на кожата и очите, гадене, загуба на апетит или тъмно оцветяване на урината, които може да сигнализират за чернодробно заболяване (хепатит);
- Възпаление на панкреаса (панкреатит) (рядко: може да засегне до 1 на 1 000 души): Симптомите включват силна и постоянна болка в корема (в областта на стомаха), която може да се разпространи към гърба, както и гадене и повръщане.

Други нежелани реакции

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции след прием на Galvus:

- Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души): възпалено гърло, хрема, повишена температура.
- Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души): сърбящ обрив, треперене, главоболие, замаяност, болки в мускулите, болки в ставите, запек, подуване на ръцете, глезените и ходилата (оток), прекомерно потене, повръщане, болка във и около стомаха (коремна болка), диария, киселини, гадене, замъглено зрение.
- Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души): повишаване на телното, втрисане, слабост, сексуална дисфункция, ниска кръвна захар, газове.
- Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души): възпаление на панкреаса.

Откакто продуктът е на пазара, се съобщават също така следните нежелани реакции:

- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка): локализирано белене на кожата или образуване на мехури, възпаление на кръвоносен съд (васкулит), което може да доведе до поява на кожен обрив или точковидни, плоски, червени, кръгли петна под повърхността на кожата или образуване на синини.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Galvus

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте опаковки Galvus, които са повредени или има признаци на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Galvus

- Активно вещество: вилдаглиптин.
Всяка таблетка съдържа 50 mg вилдаглиптин.
- Други съставки: безводна лактоза, микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат (тип А) и магнезиев стеарат.

Как изглежда Galvus и какво съдържа опаковката

Galvus 50 mg таблетки са кръгли, бели до бледо жълти и плоски таблетки с “NVR” от едната страна и “FB” от другата.

Galvus 50 mg таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 или 336 таблетки и в групови опаковки, включващи 3 кутии, всяка съдържаща 112 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>