

**הנדון: Galvus 50mg  
גאלבוס 50 מ"ג**

אנו שמחים להודיעכם על אישור שתי התוויות נוספות לתכשיר שבנדון. התכשיר היה מאושר עד כה להתוויה הבאה:

Galvus is indicated as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus

- As monotherapy, if diet and exercise are not sufficient, or
- In combination with metformin or a sulphonylurea if treatment with these oral antidiabetics does not offer sufficient control of blood glucose.

ההתוויות הנוספות שאושרו הינן:

As triple oral therapy in combination with:

- A sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control.

Galvus is also indicated for use in combination with insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus a stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.

המרכיב הפעיל: Vildagliptin 50mg

ביוני 2013 עודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן של התכשירים כדלקמן (קו תחתי – תוספת טקסט, קו חוצה – מחיקת טקסט):

**עלון לרופא:****4.1 Therapeutic indications**

Galvus is indicated as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus

- As monotherapy, if diet and exercise are not sufficient, or
- In combination with metformin, or a sulphonylurea if treatment with these oral antidiabetics does not offer sufficient control of blood glucose.

As triple oral therapy in combination with

- a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control.

Galvus is also indicated for use in combination with insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus a stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.

**4.2 Posology and method of administration**

.....

When used in ~~dual~~-combination with metformin, in combination with metformin and a SU or in combination with insulin (with or without metformin), the recommended daily dose of vildagliptin is 100 mg, administered as one dose of 50 mg in the morning and one dose of 50 mg in the evening.

.....

When used in combination with a sulphonylurea, a lower dose of the sulphonylurea may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia.

Daily Doses ~~doses~~ higher than 100 mg are not recommended.

**Novartis Pharma Services AG  
Israeli Branch**

36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י  
סניף ישראל**

רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקוה  
ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

The safety and efficacy of vildagliptin as triple oral therapy in combination with metformin and a sulphonylurea has not been established.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

.....

##### Cardiac failure

Experience with vildagliptin therapy in patients with congestive heart failure of New York Heart Association (NYHA) functional class I-II is limited and therefore vildagliptin should be used cautiously in these patients. There is no experience of vildagliptin use in clinical trials in patients with NYHA functional class III-IV and therefore use is not recommended in these patients.

##### Heart Failure

Vildagliptin is generally not recommended in patients with NYHA Class III unless the benefits outweigh the potential risks: A clinical trial of vildagliptin in patients with NYHA functional class I-III showed that treatment with vildagliptin was not associated with a change in left-ventricular function or worsening of pre-existing CHF versus placebo. Rates of reported cardiac adverse events were slightly higher in patients with NYHA functional class III treated with vildagliptin than with placebo, though a baseline imbalance in CV risk favoring the placebo arm and small numbers of patients in the NYHA class III sub-group preclude firm conclusions (see section 5.1 Pharmacodynamic properties).

There is no experience of vildagliptin use in clinical trials in patients with NYHA functional class IV and therefore use is not recommended in these patients.

.....

#### 4.8 Undesirable effects

.....

Combination with metformin and SU

**Table 4 Adverse reactions reported in patients who received Galvus 50mg twice daily in combination with metformin and a sulfonylurea (N=157)**

<b><u>Metabolism and nutritional disorders</u></b>	
<u>Common</u>	<u>Hypoglycaemia</u>
<b><u>Nervous system disorders</u></b>	
<u>Common</u>	<u>Dizziness, tremor</u>
<b><u>Skin and subcutaneous tissue disorders</u></b>	
<u>Common</u>	<u>Hyperhidrosis</u>
<b><u>General disorders and administration site condition</u></b>	
<u>Common</u>	<u>Asthenia</u>

There were no withdrawals reported due to adverse reactions in the vildagliptin + metformin + glimepiride treatment group. vs. 0.6% in the placebo + metformin + glimepiride treatment group.

The incidence of hypoglycemia was common in both treatment groups (5.1% for the vildagliptin + metformin + glimepiride vs. 1.9 % for the placebo + metformin + glimepiride group). One severe hypoglycemic event was reported in the vildagliptin group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+ 0.6 kg in the vildagliptin group and -0.1 kg in the placebo group).

Combination with insulin

**Table 5 Adverse reactions reported in patients who received Galvus 100 mg daily in combination with insulin (with or without metformin) in double-blind studies (n=371)**

**Metabolism and nutrition disorders**

Common                      Decrease blood glucose

**Nervous system disorders**

Common                      Headache, chills

**Gastrointestinal disorders**

Common                      Nausea, gastro-oesophageal reflux disease

Uncommon                    Diarrhoea, flatulence

In controlled clinical trials using vildagliptin 50 mg twice daily in combination with insulin, with or without concomitant metformin, the overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was 0.3% in the vildagliptin treatment group and there were no withdrawals in the placebo group.

The incidence of hypoglycemia was similar in both treatment groups (14.0% in the vildagliptin group vs 16.4 % in the placebo group). Two patients reported severe hypoglycemic events in the vildagliptin group, and 6 patients in the placebo group.

At the end of the study, effect on mean body weight was neutral (+ 0.6 kg change from baseline in the vildagliptin group and no weight change in the placebo group).

.....

## 5.1 Pharmacodynamic properties

.....

A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 449 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with a stable dose of basal or premixed insulin (mean daily dose 41 U), with concomitant use of metformin (N = 276) or without concomitant metformin (N = 173). Vildagliptin in combination with insulin significantly decreased HbA<sub>1c</sub> compared with placebo. In the overall population, the placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA<sub>1c</sub> 8.8% was -0.72%. In the subgroups treated with insulin with or without concomitant metformin the placebo-adjusted mean reduction in HbA<sub>1c</sub> was -0.63% and -0.84%, respectively. The incidence of hypoglycemia in the overall population was 8.4% and 7.2% in the vildagliptin and placebo groups, respectively. Patients receiving vildagliptin experienced no weight gain (+0.2 kg) while those receiving placebo experienced weight reduction (-0.7kg).

A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted in 318 patients to evaluate the efficacy and safety of vildagliptin (50 mg twice daily) in combination with metformin (≥ 1,500 mg daily) and glimepiride (≥4 mg daily). Vildagliptin in combination with metformin and glimepiride significantly decreased HbA<sub>1c</sub> compared with placebo. The placebo-adjusted mean reduction from a mean baseline HbA<sub>1c</sub> of 8.8% was -0.76%.

In another 24-week study in patients with more advanced type 2 diabetes not adequately controlled on insulin (short or longer acting, average insulin dose 80 IU/day), the mean reduction in HbA<sub>1c</sub> when vildagliptin (50 mg twice daily) was added to insulin was statistically significantly greater than with placebo plus insulin (0.5% vs. 0.2%). The incidence of hypoglycaemia was lower in the vildagliptin group than in the placebo group (22.9% vs. 29.6%).

**Table 6 Key efficacy results of vildagliptin in placebo-controlled monotherapy trials and in add-on combination therapy trials (primary efficacy ITT population)**

Monotherapy placebo controlled studies	Mean baseline HbA <sub>1c</sub> (%)	Mean change from baseline in HbA <sub>1c</sub> (%) at week 24	Placebo-corrected mean change in HbA <sub>1c</sub> (%) at week 24 (95%CI)
Study 2301: Vildagliptin 50 mg twice daily (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Study 2384: Vildagliptin 50 mg	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)

twice daily (N=79)		* p< 0.05 for comparison versus placebo	
<b>Add-on / Combination studies</b>			
Vildagliptin 50 mg twice daily + metformin (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Vildagliptin 50 mg daily + glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg twice daily + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
<u>Vildagliptin 50 mg twice daily + metformin + glimepiride (N=152)</u>	<u>8.8</u>	<u>-1.0</u>	<u>-0.8* (-1.0, -0.5)</u>
		* p< 0.05 for comparison versus placebo + comparator	

A 52-week multi-center, randomized, double-blind trial was conducted in patients with type 2 diabetes and congestive heart failure (NYHA class I - III) to evaluate the effect of vildagliptin 50 mg bid (N=128) compared to placebo (N=126) on left ventricular ejection function (LVEF). Vildagliptin was not associated with a change in left-ventricular function or worsening of pre-existing CHF. Adjudicated cardiovascular events were overall balanced. There were slightly more cardiac events in vildagliptin treated patients with NYHA class III heart failure compared to placebo. However there were imbalances in baseline CV risk favoring placebo and the number of events was low, precluding firm conclusions. Vildagliptin significantly decreased HbA1c compared with placebo (difference of 0.6%) from a mean baseline of 7.8%. The incidence of hypoglycemia in the overall population was 4.7% and 5.6% in the vildagliptin and placebo groups, respectively.

### **Cardiovascular risk**

A meta-analysis of independently and prospectively adjudicated cardiovascular events from 25 phase III clinical studies of up to more than 2 years duration was performed. It involved 8956 patients with type 2 diabetes treated with vildagliptin and showed that vildagliptin treatment was not associated with an increase in cardiovascular risk. The composite endpoint of adjudicated CCV events [acute coronary syndrome (ACS), transient ischemic attack (with imaging evidence of infarction), stroke or CCV death], was similar for vildagliptin versus combined active and placebo comparators [Mantel-Haenszel risk ratio 0.84 (95% confidence interval 0.63-1.12)] supporting the cardiovascular safety of vildagliptin. In total, 99 out of 8956 patients reported an event in the vildagliptin group vs 91 out of 6061 patients in the comparator group.

### **עלון לצרכן:**

#### **1. למה מיועדת התרופה?**

.....  
 הרופא ימליץ על השימוש ב**גאלבוס** לבד או בשילוב עם תרופה נוספת לטיפול בסוכרת, במידה שתרופה אחת אינה מספקת לאיזון רמת הסוכר בדם. גאלבוס יכול להנתן:

- כתוספת לתרופה המכילה מטפורמין;
  - כתוספת לתרופה המכילה סולפונילאוריאה;
  - כתוספת לחולים הנוטלים שילוב של מטפורמין וסולפוניל אוריאה;
  - כתוספת לחולים המטופלים באינסולין, עם / ללא מטפורמין.
- .....

#### **2. לפני שימוש בתרופה**

**אין להשתמש בתכשיר אם:**

- .....
- אם נאלצת בעבר להפסיק נטילת תרופה המכילה vildagliptin בשל בעיות בכבד.
- .....

**Novartis Pharma Services AG**  
**Israeli Branch**  
 36 Shacham St., Ramat Siv, Petach-Tikva  
 P.O.B 7759, Petach Tikva 49250, Israel  
 Tel: 972-3-9201111 Fax: 972-3-9229230

**נוברטיס פארמה סרוויסס איי ג'י**  
**סניף ישראל**  
 רח' שחם 36 רמת סיב פתח-תקוה  
 ת.ד. 7759 פתח-תקוה 49250  
 טלפון: 03-9201111 פקס: 03-9229230

**אזהרות מיוחדות הנוגעות בשימוש בתרופה:  
לפני התחלת הטיפול, יידע את הרופא:**

- .....
- אם אתה עובר טיפולי דיאליזה.
- אם הינך סובל מאי ספיקת לב, הרופא שלך יחליט האם לרשום גאלבוס או לא כתלות בדרגת החומרה של מצבך.
- .....
- אם הינך סובל מאי ספיקת לב.

**אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות** כולל תרופות ללא מרשם ותוספי מזון תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח תכשירים השייכים לקבוצות הבאות:

.....  
תרופות אחרות לטיפול בסוכרת- לדוגמה סולפונילאוריאה (יתכן והרופא ירצה להוריד את מינון הסולפונילאוריאה)

**שימוש בגאלבוס בהריון והנקה**

אם הינך בהריון או חושבת שאת בהריון או אם את מתכננת הריון, פני לרופא ליעוץ לפני נטילת תרופה זו. הרופא יסביר לך מהם הסיכונים הכרוכים בנטילת גאלבוס בזמן הריון. אין להשתמש בגאלבוס בזמן הריון. אל תשתמשי בתרופה אם את מניקה או מתכננת להניק.

**מידע חשוב הנוגע למרכיבים בלתי פעילים:**

כל טבליה מכילה 47.82 מ"ג לקטוז.  
הטבליות מכילות Sodium starch glycolate אשר עשוי להכיל עקבות של גלוטן.

**3. כיצד תשתמש בתרופה?**

.....  
המינון המקובל של גאלבוס הוא 50 או 100 מ"ג ביום:

- במידה ואתה לוקח גאלבוס בלבד, 50 מ"ג ביום הנלקחים במנה אחת בבוקר, או 100 מ"ג ביום הנלקחים במנה של 50 מ"ג בבוקר ו- 50 מ"ג בערב.
- במידה ואתה לוקח גאלבוס בשילוב עם תרופה נוספת המכילה סולפונילאוריאה, המינון המקובל הוא 50 מ"ג ביום הנלקחים במנה אחת בבוקר.
- במידה ואתה לוקח גאלבוס בשילוב עם תרופה נוספת המכילה מטפורמין, בשילוב של מטפורמין וסולפונילאוריאה, או עם אינסולין (עם / ללא מטפורמין), המינון המקובל הוא 100 מ"ג ביום הנלקחים במנה של 50 מ"ג בבוקר ו- 50 מ"ג בערב.

**4. תופעות לוואי**

- יש להפסיק ליטול את התרופה ולפנות לרופא מיד אם יש לך אחת או יותר מהתופעות הבאות:
- נפיחות של הפנים, הלשון או הגרון, קושי בבלעיה, קושי נשימה, הופעה פתאומית של פריחה או סרפדת (סימנים של תגובה אלרגית קשה ונדירה הקרויה 'אנגיואדמה').
  - הצהבה של העור והעיניים, בחילה, אובדן תאבון, שתן כהה (סימנים אפשריים של הפרעות בכבד- נדיר).
  - תסמינים של דלקת לבלב חריפה (פנקראטיטיס), כגון כאב בטן קשה מתמשך (לפעמים מקרין לגב) עם או ללא הקאות.

**תופעות לוואי נוספות:**

.....  
תופעות לוואי עקב שימוש בגאלבוס ואינסולין (עם או ללא מטפורמין):  
תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מתוך 100 מטופלים): כאב ראש; צמרמורות; בחילה (הרגשת חולי); רמת גלוקוז נמוכה בדם; צרבת.  
תופעות לוואי שאינן שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מתוך 1,000 מטופלים): שלשול; הצטברות גזים במערכת העיכול.  
תופעות לוואי עקב שימוש בגאלבוס בשילוב עם מטפורמין וסולפונילאוריאה:  
תופעות לוואי שכיחות (משפיעות על 1 עד 10 מתוך 100 מטופלים): סחרחורת; רעד; חולשה; רמת גלוקוז נמוכה בדם; הזעה מוגברת.

.....

## 6. מידע נוסף

.....

הטבליות מכילות Sodium starch glycolate אשר עשוי להכיל עקבות של גלוטן.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

אסנת מירון - עוזרי  
רוקחת ממונה



