

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Galvus 50 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 50 mg di vildagliptin.

Eccipiente con effetti noti: ciascuna compressa contiene 47,82 mg di lattosio (anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa rotonda (8 mm di diametro), da bianca a leggermente giallastra, piatta, dai bordi smussati. Su un lato sono impresse le lettere "NVR", sull'altro "FB".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Vildagliptin è indicato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, per migliorare il controllo glicemico nei pazienti adulti con diabete mellito di tipo 2:

- come monoterapia, in pazienti per i quali la terapia con metformina è inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza;
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi medicinali non forniscono un adeguato controllo glicemico (per i dati disponibili sulle diverse associazioni vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### Adulti

Se usato in monoterapia, in associazione a metformina, in associazione ad un tiazolidinedione, in associazione a metformina ed una sulfonilurea, o in associazione con insulina (con o senza metformina), la dose giornaliera raccomandata di vildagliptin è 100 mg, somministrata in una dose da 50 mg al mattino e una dose da 50 mg alla sera.

Se usato in duplice terapia in associazione con una sulfonilurea, la dose raccomandata di vildagliptin è 50 mg una volta al giorno, somministrata al mattino. In questa popolazione di pazienti, la somministrazione di vildagliptin 100 mg al giorno non è risultata più efficace di vildagliptin 50 mg una volta al giorno.

Quando è utilizzato in associazione con una sulfonilurea, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose di sulfonilurea più bassa.

Non sono raccomandate dosi superiori a 100 mg.

Se si dimentica una dose di Galvus, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Non deve essere assunta una dose doppia nello stesso giorno.

La sicurezza e l'efficacia di vildagliptin come terapia triplice orale in associazione a metformina e un tiazolidinedione non sono stati stabiliti.

#### Informazioni aggiuntive per particolari popolazioni di pazienti

##### Anziani ( $\geq 65$ anni)

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere anche paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con lieve compromissione renale (*clearance* della creatinina  $\geq 50$  ml/min). Nei pazienti con compromissione renale moderata o grave o con malattia renale allo stadio terminale (ESRD), la dose raccomandata di Galvus è 50 mg una volta al giorno (vedere anche paragrafi 4.4, 5.1 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Galvus non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica, compresi i pazienti che prima del trattamento hanno valori di alanina aminotransferasi (ALT) o aspartato aminotransferasi (AST)  $> 3x$  il limite superiore della norma (ULN) (vedere anche paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Popolazione pediatrica

L'uso di Galvus non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti ( $< 18$  anni). La sicurezza e l'efficacia di Galvus nei bambini e negli adolescenti ( $< 18$  anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere anche paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

##### Uso orale

Galvus può essere assunto con o senza cibo (vedere anche paragrafo 5.2).

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Generali

Galvus non è un sostituto dell'insulina nei pazienti insulino-dipendenti. Galvus non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

##### Compromissione renale

L'esperienza in pazienti in emodialisi con ESRD è limitata. Pertanto Galvus deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere anche paragrafi 4.2, 5.1 e 5.2).

##### Compromissione epatica

Galvus non deve essere usato in pazienti con compromissione epatica, compresi i pazienti con ALT o AST  $> 3x$  ULN prima del trattamento (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.2).

### Monitoraggio degli enzimi epatici

Sono stati riportati rari casi di disfunzione epatica (compresa epatite). In questi casi i pazienti sono stati generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e gli esami di funzionalità epatica sono ritornati nella norma dopo la sospensione del trattamento. Prima di iniziare il trattamento con Galvus si devono effettuare esami di funzionalità epatica per conoscere il valore basale del paziente. Durante il trattamento con Galvus la funzionalità epatica deve essere controllata ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e in seguito periodicamente. I pazienti che sviluppano un aumento dei livelli delle transaminasi devono essere controllati con una seconda valutazione della funzionalità epatica per confermare i risultati e devono essere poi seguiti con frequenti test di funzionalità epatica fino a quando la(le) anormalità ritorna(no) a valori normali. Se l'aumento dei livelli di AST o ALT persiste a 3 volte il limite superiore della norma o oltre, si raccomanda di sospendere la terapia con Galvus.

I pazienti che sviluppano ittero o altri segni che suggeriscono disfunzione epatica, devono sospendere il trattamento con Galvus.

Dopo la sospensione del trattamento con Galvus e la normalizzazione dei parametri della funzionalità epatica, il trattamento con Galvus non deve essere ripreso.

### Insufficienza cardiaca

Uno studio clinico su vildagliptin in pazienti in classi funzionali New York Heart Association (NYHA) I-III ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato a modifiche della funzione ventricolare sinistra o a peggioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) pre-esistente rispetto al placebo. L'esperienza clinica in pazienti in classe funzionale NYHA III trattati con vildagliptin risulta ancora limitata e i risultati non sono conclusivi (vedere paragrafo 5.1).

Non c'è esperienza sull'uso di vildagliptin in studi clinici in pazienti con classe funzionale NYHA IV e quindi non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

### Patologie della cute

In studi non clinici di tossicologia sono state riportate lesioni della pelle, incluse vescicole ed ulcerazioni, alle estremità delle scimmie (vedere paragrafo 5.3). Benchè negli studi clinici non si sia osservata un'aumentata incidenza di lesioni della cute, c'è stata una limitata esperienza in pazienti con complicanze diabetiche della cute. Inoltre, ci sono state segnalazioni post-marketing di lesioni cutanee bollose ed esfoliative. In conformità alla cura routinaria del paziente diabetico, si raccomanda pertanto il monitoraggio di eventuali patologie della cute, come vescicole e ulcerazioni.

### Pancreatite acuta

L'uso di vildagliptin è stato associato ad un rischio di sviluppare pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta.

Nel caso si sospetti pancreatite, vildagliptin deve essere sospeso; se la pancreatite acuta è confermata, vildagliptin non deve essere ripreso. Deve essere esercitata cautela in pazienti con una storia di pancreatite acuta.

### Ipoglicemia

Le sulfoniluree sono note per causare ipoglicemia. I pazienti che ricevono vildagliptin in associazione con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia. Quindi, per ridurre il rischio di ipoglicemia, può essere presa in considerazione una dose più bassa di sulfonilurea.

## Eccipienti

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Vildagliptin ha un basso potenziale di interazione quando associato ad altri medicinali. Poichè vildagliptin non è un substrato dell'enzima citocromo P (CYP) 450 e non inibisce o induce gli enzimi CYP 450, non è probabile l'interazione con sostanze attive che sono substrati, inibitori o induttori di questi enzimi.

### Associazione con pioglitazone, metformina e glibenclamide

I risultati degli studi condotti con questi antidiabetici orali non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti.

### Digossina (substrato della p-glicoproteina), warfarin (substrato del CYP2C9)

Studi clinici condotti con soggetti sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti. Questa evidenza non è stata tuttavia confermata nella popolazione di riferimento.

### Associazione con amlodipina, ramipril, valsartan o simvastatina

Sono stati condotti studi di interazione farmaco-farmaco con amlodipina, ramipril, valsartan e simvastatina in soggetti sani. In questi studi non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti in seguito a somministrazione contemporanea con vildagliptin.

### Associazione con ACE-inibitori

Vi può essere un rischio maggiore di angioedema in pazienti che assumono in concomitanza ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.8).

Come per altri antidiabetici orali, l'effetto ipoglicemico di vildagliptin può essere ridotto da alcuni principi attivi, compresi tiazidi, corticosteroidi, medicinali per la tiroide e simpaticomimetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di vildagliptin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali con vildagliptin hanno mostrato una tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. A causa della mancanza di dati sugli esseri umani, Galvus non deve essere usato durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se vildagliptin sia escreto nel latte materno. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di vildagliptin nel latte. Galvus non deve essere usato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di Galvus sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che manifestano capogiri come reazione avversa devono evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi randomizzati in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di almeno 12 settimane, i dati di sicurezza sono stati ottenuti su un totale di 5 451 pazienti esposti a vildagliptin, alla dose giornaliera di 100 mg (50 mg due volte al giorno). Di questi pazienti, 4 622 hanno ricevuto vildagliptin in monoterapia e 829 hanno ricevuto il placebo.

In questi studi clinici la maggior parte delle reazioni avverse è stata di natura lieve e transitoria e non ha richiesto l'interruzione della terapia. Non è stata rilevata alcuna associazione tra le reazioni avverse e l'età, l'etnia, la durata dell'esposizione o la dose giornaliera. Nei pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in concomitanza con sulfonilurea e insulina, è stata segnalata ipoglicemia. Con l'uso di vildagliptin è stato segnalato il rischio di pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in pazienti che hanno ricevuto Galvus in studi in doppio-cieco come monoterapia e come terapia di associazione aggiuntiva (add-on) sono elencate di seguito per ciascuna indicazione, secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza assoluta. La frequenza è definita come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto vildagliptin in monoterapia o come terapia aggiuntiva, durante gli studi clinici controllati e nell'uso successivo all'immissione in commercio**

<b>Classificazione per sistemi e organi reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Nasofaringite	Molto comune
Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipoglicemia	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Capogiro	Comune
Cefalea	Comune
Tremore	Comune
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Visione offuscata	Comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Stipsi	Comune
Nausea	Comune
Malattia da reflusso gastroesofageo	Comune
Diarrea	Comune
Dolore addominale incluso dolore addominale superiore	Comune
Vomito	Comune
Flatulenza	Non comune
Pancreatite	Rara
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Epatite	Non nota*
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Iperidrosi	Comune
Eruzione cutanea	Comune
Prurito	Comune
Dermatite	Comune
Orticaria	Non comune
Lesioni cutanee esfoliative e bollose, incluso pemfigoide bolloso	Non nota*
Vasculite cutanea	Non nota*
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Artralgia	Comune
Mialgia	Comune
<b>Patologie del sistema riproduttivo e del seno</b>	
Disfunzione erettile	Non comune
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Astenia	Comune
Edema periferico	Comune
Stanchezza	Non comune
Brividi	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>	
Prove di funzionalità epatica anormali	Non comune
Peso aumentato	Non comune
* sulla base dell'esperienza successiva all'immissione in commercio	

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Compromissione epatica

Sono stati segnalati rari casi di compromissione epatica (inclusa l'epatite). In questi casi, i pazienti erano generalmente asintomatici, senza conseguenze cliniche e, dopo l'interruzione del trattamento, la funzionalità epatica è tornata alla normalità. Dai dati degli studi clinici controllati, con durata fino a 24 settimane, in monoterapia e come trattamento aggiuntivo, l'incidenza di ALT o AST aumentate  $\geq 3$  volte il limite superiore della norma (ULN, classificato come presente in almeno 2 controlli consecutivi o alla visita finale durante il trattamento) è risultata essere, rispettivamente, 0,2%, 0,3% e 0,2% per vildagliptin 50 mg una volta al giorno, vildagliptin 50 mg due volte al giorno e tutti i farmaci di confronto. Questi aumenti delle transaminasi sono stati generalmente asintomatici, di natura non progressiva e non associati a colestasi o itterizia.

### Angioedema

Con vildagliptin sono stati segnalati rari casi di angioedema, con un'incidenza simile al gruppo di controllo. La maggioranza dei casi è stata segnalata quando vildagliptin è stato somministrato in associazione con un inibitore enzimatico dell'angiotensina (ACE-inibitore). La maggior parte degli eventi è stata di severità lieve e si è risolta nel corso del trattamento con vildagliptin.

### Ipoglicemia

L'ipoglicemia è risultata non comune (0,4%) quando vildagliptin è stato utilizzato come monoterapia in studi comparativi controllati in monoterapia verso un confronto attivo o placebo (0,2%). Non sono stati segnalati casi di ipoglicemia severi o gravi. Quando utilizzato in aggiunta a metformina, l'ipoglicemia si è manifestata nell'1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Quando è stato aggiunto pioglitazone, l'ipoglicemia si è manifestata nello 0,6% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Quando è stata aggiunta sulfonilurea, l'ipoglicemia si è manifestata nell'1,2% dei pazienti trattati con vildagliptin e nello 0,6% dei pazienti trattati con placebo. Quando sono stati aggiunti sulfonilurea e metformina, l'ipoglicemia si è manifestata nel 5,1% dei pazienti trattati con vildagliptin e nell'1,9% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti che hanno assunto vildagliptin in associazione con insulina, l'incidenza dell'ipoglicemia è risultata del 14% per vildagliptin e del 16% per il placebo.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni sul sovradosaggio con vildagliptin sono limitate.

### Sintomi

Informazioni sui probabili sintomi di sovradosaggio sono state desunte da uno studio di tollerabilità a dosi incrementali in soggetti sani, trattati con Galvus per 10 giorni. A 400 mg, ci sono stati tre casi di dolore muscolare e casi individuali di parestesia lieve e transitoria, febbre, edema ed un aumento transitorio dei livelli di lipasi. A 600 mg, un soggetto ha sviluppato edema ai piedi e alle mani e un aumento dei livelli di creatin-fosfochinasi (CPK), aspartato aminotransferasi (AST), proteina C-reattiva (CRP) e mioglobina. Altri tre soggetti hanno sviluppato edema ai piedi, con parestesia in due casi. Tutti i sintomi e le anomalie di laboratorio si sono risolte senza trattamento dopo la sospensione del medicinale in studio.



## Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomanda un trattamento di supporto. Vildagliptin non può essere eliminato con emodialisi. Il principale metabolita derivato dall'idrolisi (LAY 151) può tuttavia essere eliminato con emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci utilizzati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH02

Vildagliptin appartiene alla classe di farmaci modulatori della funzione delle isole pancreatiche ed è un inibitore potente e selettivo della DPP-4.

#### Meccanismo d'azione

La somministrazione di vildagliptin determina una inibizione rapida e completa dell'attività della DPP-4, che provoca un aumento dei livelli endogeni a digiuno e postprandiali delle incretine GLP-1 (peptide-1 glucagone-simile) e GIP (polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente).

#### Effetti farmacodinamici

Aumentando i livelli endogeni delle incretine, vildagliptin aumenta la sensibilità delle cellule beta al glucosio, con un miglioramento della secrezione di insulina glucosio-dipendente. Il trattamento con 50-100 mg al giorno di vildagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 ha migliorato significativamente i *marker* di funzionalità delle cellule beta, incluso HOMA- $\beta$  (Homeostasis Model Assessment - $\beta$ ), il rapporto tra proinsulina ed insulina e le misure di responsività delle cellule beta nel test di tolleranza ai pasti con campionamenti frequenti. In soggetti non diabetici (glicemia normale), vildagliptin non stimola la secrezione di insulina, né riduce i livelli di glucosio.

Aumentando i livelli endogeni di GLP-1, vildagliptin aumenta anche la sensibilità delle cellule alfa al glucosio, determinando una secrezione di glucagone adeguata ai quantitativi di glucosio.

L'aumento del rapporto insulina/glucagone nell'iperglicemia causata da un aumento dei livelli dell' incretina provoca una riduzione della produzione di glucosio epatico a digiuno e postprandiale, con conseguente riduzione della glicemia.

Nel trattamento con vildagliptin non si osserva il noto effetto degli aumentati livelli di GLP-1 che rallentano lo svuotamento gastrico.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Più di 15 000 pazienti con diabete di tipo 2 hanno partecipato a studi clinici in doppio-cieco controllati vs placebo o attivo con una durata di trattamento fino a più di 2 anni. In questi studi, vildagliptin è stato somministrato a più di 9 000 pazienti a dosi giornaliere di 50 mg una volta al giorno, 50 mg due volte al giorno o 100 mg una volta al giorno. Più di 5 000 pazienti maschi e più di 4 000 femmine hanno ricevuto vildagliptin 50 mg una volta al giorno o 100 mg al giorno. Più di 1 900 pazienti che hanno ricevuto vildagliptin 50 mg una volta al giorno o 100 mg al giorno avevano un'età  $\geq 65$  anni. In questi studi, vildagliptin è stato somministrato in monoterapia a pazienti con diabete di tipo 2 mai trattati con farmaci o in associazione a pazienti non adeguatamente controllati con altri medicinali antidiabetici.

Complessivamente, vildagliptin ha migliorato il controllo glicemico quando somministrato in monoterapia o quando usato in associazione con metformina, una sulfonilurea e un tiazolidinedione, come risulta dalle riduzioni clinicamente rilevanti dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale all'endpoint dello studio (vedere Tabella 2).

Negli studi clinici, l'entità delle riduzioni di HbA<sub>1c</sub> con vildagliptin è risultata maggiore nei pazienti con valori basali di HbA<sub>1c</sub> più elevati.

In uno studio controllato in doppio-cieco a 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> basale del -1% in confronto al -1,6% ottenuto con metformina (titolata a 2 g/die). Non è stata ottenuta una non-inferiorità statistica. I pazienti trattati con vildagliptin hanno riportato incidenze significativamente minori di reazioni avverse gastrointestinali rispetto a quelli trattati con metformina.

In uno studio controllato in doppio-cieco di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso rosigliptone (8 mg una volta al giorno). In pazienti con HbA<sub>1c</sub> basale media di 8,7% le riduzioni medie sono state -1,20% con vildagliptin e -1,48% con rosigliptone. I pazienti che hanno ricevuto rosigliptone hanno manifestato un aumento medio di peso (+1,6 kg), mentre quelli che hanno ricevuto vildagliptin non hanno manifestato incremento di peso (-0,3 kg). L'incidenza di edema periferico è risultata più bassa nel gruppo trattato con vildagliptin rispetto al gruppo trattato con rosigliptone (2,1% verso 4,1%, rispettivamente).

In uno studio clinico della durata di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso gliclazide (fino a 320 mg/die). Dopo due anni la riduzione media di HbA<sub>1c</sub> è stata -0,5% per vildagliptin e -0,6% per gliclazide rispetto a un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,6%. Non è stata raggiunta la non inferiorità statistica. Vildagliptin è stato associato a meno eventi ipoglicemici (0,7%) rispetto a gliclazide (1,7%).

In uno studio clinico di 24 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso pioglitazone (30 mg una volta al giorno) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose media giornaliera: 2020 mg). Rispetto all'HbA<sub>1c</sub> basale di 8,4%, le riduzioni medie sono state -0,9% con vildagliptin in associazione con metformina e -1,0% con pioglitazone in associazione con metformina. Nei pazienti che ricevevano pioglitazone in associazione con metformina è stato osservato un incremento medio di peso di +1,9 kg rispetto a +0,3 kg osservato in quelli che ricevevano vildagliptin in associazione con metformina.

In uno studio clinico della durata di 2 anni, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso glimepiride (fino a 6 mg/die – dose media a 2 anni: 4,6 mg) in pazienti trattati con metformina (dose media giornaliera: 1894 mg). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA<sub>1c</sub> sono state -0,4% con vildagliptin in associazione con metformina e -0,5% con glimepiride in associazione con metformina, rispetto a un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 7,3%. La modifica di peso corporeo è stata -0,2 kg con vildagliptin rispetto a +1,6 kg con glimepiride. L'incidenza di ipoglicemia è stata significativamente inferiore nel gruppo vildagliptin (1,7%) rispetto al gruppo glimepiride (16,2%). All'endpoint dello studio (2 anni), in entrambi i gruppi di trattamento l'HbA<sub>1c</sub> è risultata simile ai valori basali e sono state mantenute le modifiche di peso corporeo e le differenze di ipoglicemia.

In uno studio della durata di 52 settimane, vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato confrontato verso gliclazide (dose media giornaliera: 229,5 mg) in pazienti non adeguatamente controllati con metformina (dose basale di metformina 1928 mg/die). Dopo 1 anno le riduzioni medie di HbA<sub>1c</sub> sono state -0,81% con vildagliptin in associazione con metformina (HbA<sub>1c</sub> basale medio 8,4%) e -0,85% con gliclazide in associazione con metformina (HbA<sub>1c</sub> basale medio 8,5%); è stata raggiunta la non inferiorità statistica (95% IC: -0,11 – 0,20). La modifica di peso corporeo è stata pari a +0,1 kg con vildagliptin rispetto ad un aumento di peso di +1,4 kg con gliclazide.

In uno studio della durata di 24 settimane è stata valutata l'efficacia della combinazione fissa di vildagliptin e metformina (titolata gradualmente ad una dose di 50 mg/500 mg due volte al giorno o 50 mg/1000 mg due volte al giorno) come terapia iniziale in pazienti non precedentemente trattati (de-novo). L'HbA<sub>1c</sub> è stata ridotta del -1,82% con vildagliptin/metformina 50 mg/1000 mg due volte al giorno, del -1,61% con vildagliptin/metformina 50 mg/500 mg due volte al giorno, del -1,36% con metformina 1000 mg due volte al giorno e del -1,09% con vildagliptin 50 mg due volte al giorno partendo da un valore di HbA<sub>1c</sub> medio al basale di 8,6%. La riduzione di HbA<sub>1c</sub> osservata nei pazienti con un basale  $\geq 10,0\%$  è stata più importante.

E' stato condotto uno studio controllato verso placebo, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico della durata di 24 settimane per valutare l'effetto del trattamento di vildagliptin 50 mg una volta al giorno rispetto al placebo in 515 pazienti con diabete di tipo 2 e compromissione renale di grado moderato (N=294) o di grado severo (N=221). Rispettivamente il 68,8% e l'80,5% dei pazienti con compromissione renale di grado moderato e severo erano stati trattati con insulina (dose media giornaliera di 56 unità e di 51,6 unità rispettivamente) al basale. In pazienti con compromissione renale di grado moderato, vildagliptin ha diminuito significativamente l'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo (differenza di -0,53%) partendo da un basale medio del 7,9%. In pazienti con compromissione renale di grado severo, vildagliptin ha diminuito significativamente l'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo (differenza di -0,56%) partendo da un basale medio del 7,7%.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 318 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con metformina ( $\geq 1500$  mg al giorno) e glimepiride ( $\geq 4$  mg al giorno). Vildagliptin in associazione con metformina e glimepiride ha diminuito significativamente HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo. La riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, da un valore basale medio di 8,8% è stata pari a -0,76%.

Uno studio di 24 settimane, randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo è stato condotto su 449 pazienti per valutare l'efficacia e la sicurezza di vildagliptin (50 mg due volte al giorno) in associazione con una dose stabile di insulina basale o premiscelata (dose media giornaliera 41 unità), con l'uso concomitante di metformina (N=276) o senza metformina concomitante (N=173). Vildagliptin in associazione con insulina ha diminuito significativamente HbA<sub>1c</sub> rispetto a placebo. Nella popolazione generale, la riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, da un valore medio basale di HbA<sub>1c</sub> di 8,8% è stata pari a -0,72%. Nei sottogruppi trattati con insulina con o senza metformina concomitante, la riduzione media di HbA<sub>1c</sub>, aggiustata rispetto a placebo, è stata rispettivamente di -0,63% e -0,84%. L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione generale è stata rispettivamente di 8,4% e 7,2% nei gruppi vildagliptin e placebo. I pazienti ricevuti vildagliptin non hanno manifestato aumento di peso (+0,2 kg) mentre i pazienti ricevuti placebo hanno manifestato riduzione di peso (-0,7 kg).

In un altro studio di 24 settimane in pazienti con diabete di tipo 2 più avanzato non controllati adeguatamente con insulina (a breve e più lunga durata di azione, dose media di insulina di 80 UI/die) la riduzione media di in HbA<sub>1c</sub>, quando vildagliptin (50 mg due volte al giorno) è stato aggiunto ad insulina è stata statisticamente e significativamente maggiore che con placebo+insulina (0,5% vs. 0,2%). L'incidenza di ipoglicemia è stata più bassa nel gruppo vildagliptin che nel gruppo placebo (22,9% vs. 29,6%).

Uno studio a 52 settimane, multicentrico, randomizzato in doppio cieco è stato condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca congestizia (classe funzionale NYHA I-III) per valutare l'effetto di vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=128) rispetto al placebo (N=126) sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). Vildagliptin non è associato ad una modifica della funzione ventricolare sinistra o a peggioramento di una pre-esistente ICC. Gli eventi cardiovascolari aggiudicati risultavano complessivamente bilanciati. In pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III trattati con vildagliptin vi è stato un numero maggiore di eventi cardiaci rispetto ai pazienti trattati con placebo. Tuttavia, vi erano sbilanciamenti nel rischio cardiovascolare basale a favore del placebo e il numero di eventi risultava basso, precludendo conclusioni definitive. Vildagliptin ha ridotto significativamente l'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo (differenza del 0,6%) da un valore medio basale di 7,8% alla settimana 16. Nel sottogruppo NYHA classe III, la diminuzione di HbA<sub>1c</sub> risultava minore (differenza 0,3%) ma questa conclusione è limitata per il ridotto numero di pazienti (N=44). L'incidenza di ipoglicemia nella popolazione complessiva era 4,7% e 5,6% rispettivamente nei gruppi vildagliptin e placebo.

In pazienti con diabete di tipo 2 è stato condotto uno studio (VERIFY) della durata di 5 anni, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco per valutare l'effetto di una terapia precoce di associazione di vildagliptin con metformina (N = 998) contro la terapia standard costituita dalla monoterapia iniziale con metformina seguita dall'associazione con vildagliptin (gruppo di trattamento sequenziale) (N = 1 003) in pazienti con diabete di tipo 2 di nuova diagnosi. Il regime di associazione di vildagliptin 50 mg due volte al giorno (b.i.d.) più metformina è risultato in una riduzione clinicamente e statisticamente significativa del rischio relativo per il "tempo alla conferma di fallimento del trattamento iniziale" (valore di HbA<sub>1c</sub> ≥7%) rispetto alla monoterapia con metformina nel trattamento di pazienti di nuova diagnosi (pazienti *naïve*) con diabete di tipo 2 nel corso dei 5 anni di durata dello studio (HR [95% CI]: 0,51 [0,45; 0,58]; p<0,001). L'incidenza di fallimento del trattamento iniziale (valore di HbA<sub>1c</sub> ≥7%) è stata di 429 pazienti (43,6%) nel gruppo di trattamento con l'associazione e 614 pazienti (62,1%) nel gruppo con trattamento sequenziale.

#### Rischio cardiovascolare

E' stata eseguita una meta-analisi di 37 studi clinici di fase III e IV in monoterapia o in terapia di associazione di durata superiore a 2 anni (esposizione media di 50 settimane per vildagliptin e di 49 settimane per i farmaci di confronto) su eventi cardiovascolari aggiudicati in modo indipendente e prospettico. Questa analisi ha mostrato che il trattamento con vildagliptin non era associato con un aumento di rischio cardiovascolare rispetto ai confronti. L'endpoint composito degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) aggiudicati che includevano infarto acuto del miocardio, ictus o morte cardiovascolare è risultato simile per vildagliptin rispetto alla combinazione di farmaci di confronto attivi e placebo [rapporto di rischio Mantel-Haenszel (M-H RR) 0,82 (95% IC 0,61-1,11)]. Un MACE si è verificato in 83 su 9 599 (0,86%) pazienti trattati con vildagliptin e in 85 su 7 102 (1,20%) pazienti trattati con il farmaco di confronto. La valutazione di ogni singolo componente dell'endpoint composito MACE non ha mostrato un aumento del rischio (valore sovrapponibile di M-H RR). Eventi confermati di scompenso cardiaco definiti come scompenso cardiaco che richiede ospedalizzazione o scompenso cardiaco di nuova insorgenza sono stati riportati in 41 pazienti (0,43%) trattati con vildagliptin ed in 32 pazienti (0,45%) trattati con i farmaci di confronto con un RR M-H di 1,08% (95% CI 0,68-1,70).

**Tabella 2 Principali risultati di efficacia di vildagliptin in studi controllati verso placebo in monoterapia e in studi in terapia di associazione aggiuntiva (add-on) (efficacia primaria nella popolazione ITT - *intention to treat*)**

<b>Studi controllati verso placebo in monoterapia</b>	<b>Valore medio dell'HbA<sub>1c</sub> basale (%)</b>	<b>Variazione media dell'HbA<sub>1c</sub> (%) dal basale alla settimana 24</b>	<b>Variazione media dell'HbA<sub>1c</sub> (%) alla settimana 24 corretta rispetto a placebo (95%IC)</b>
Studio 2301: Vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studio 2384: Vildagliptin 50 mg due volte al giorno (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 per il confronto verso placebo			
<b>Studi di associazione / Add-on</b>			
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + metformina (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg al giorno + glimepiride (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + pioglitazone (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg due volte al giorno + metformina+glimepiride (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 per il confronto verso placebo + farmaco di confronto			

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vildagliptin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale a digiuno, vildagliptin viene assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche di picco che si osservano a 1,7 ore. Il cibo ritarda lievemente (2,5 ore) il tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica di picco, ma non altera l'esposizione complessiva (AUC). La somministrazione di vildagliptin con il cibo risulta in una C<sub>max</sub> ridotta (19%). L'entità della variazione non è tuttavia clinicamente significativa, cosicché Galvus può essere assunto indipendentemente dal cibo. La biodisponibilità assoluta è dell'85%.

### Distribuzione

Il legame di vildagliptin con le proteine plasmatiche è basso (9,3%) e vildagliptin si distribuisce equamente tra plasma e globuli rossi. In seguito a somministrazione endovenosa, il volume medio di distribuzione di vildagliptin allo *steady state* (V<sub>ss</sub>) è di 71 litri, suggerendo una distribuzione extravascolare.

## Biotrasformazione

Nell'uomo, il metabolismo è la principale via di eliminazione per vildagliptin e ammonta al 69% della dose. Il principale metabolita (LAY 151) è farmacologicamente inattivo ed è il prodotto di idrolisi del gruppo ciano ed ammonta al 57% della dose, seguito dal glucuronide (BQS867) e dai prodotti di idrolisi dell'amide (4% della dose). I dati *in vitro* su microsomi renali umani suggeriscono che il rene potrebbe essere uno degli organi che contribuisce maggiormente all'idrolisi del vildagliptin al suo principale metabolita inattivo, il LAY 151. La DPP-4 contribuisce parzialmente all'idrolisi di vildagliptin in base ad uno studio *in vivo* condotto usando ratti privi di DPP-4. Vildagliptin non viene metabolizzato in misura quantificabile dagli enzimi del CYP 450. Di conseguenza, non si prevede che la clearance metabolica di vildagliptin sia influenzata dalla somministrazione contemporanea di medicinali inibitori e/o induttori del CYP 450. Studi *in vitro* hanno dimostrato che vildagliptin non inibisce/induce gli enzimi del CYP 450. Non è pertanto probabile che vildagliptin influenzi la clearance metabolica di medicinali metabolizzati da CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 3A4/5, se somministrati contemporaneamente.

## Eliminazione

Dopo somministrazione orale di [<sup>14</sup>C] vildagliptin, circa l'85% della dose è escreta nell'urina ed il 15% della dose si ritrova nelle feci. Dopo somministrazione per via orale, l'escrezione renale di vildagliptin immodificato ammonta al 23% della dose. In soggetti sani, dopo somministrazione endovenosa, le *clearance* totali plasmatica e renale di vildagliptin sono rispettivamente di 41 e 13 l/ora. Dopo somministrazione per via endovenosa, l'emivita media di eliminazione è di circa 2 ore. Dopo somministrazione per via orale, l'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

## Linearità/Non linearità

Nell'ambito delle dosi terapeutiche, la  $C_{max}$  e l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica nel tempo (AUC) di vildagliptin aumentano in modo pressoché proporzionale alla dose.

## Gruppi specifici di pazienti

### Sesso

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di vildagliptin tra soggetti sani di sesso maschile e femminile entro un'ampia gamma di età e di indice di massa corporea (BMI). L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dal sesso.

### Anziani

In soggetti sani anziani ( $\geq 70$  anni), l'esposizione complessiva di vildagliptin (100 mg una volta al giorno) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione di picco plasmatica, in confronto ai soggetti sani giovani (18-40 anni). Queste variazioni non sono comunque considerate clinicamente rilevanti. L'inibizione della DPP-4 ad opera di vildagliptin non è influenzata dall'età.

### Compromissione epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di vildagliptin è stato studiato in pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e grave, in base al punteggio di Child-Pugh (nell'intervallo da 6 per lieve a 12 per grave), in confronto a soggetti sani. In pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata, l'esposizione a vildagliptin dopo una dose singola è diminuita (rispettivamente del 20% e 8%), mentre per i pazienti con insufficienza epatica grave, l'esposizione a vildagliptin è aumentata del 22%. La massima variazione (riduzione o aumento) dell'esposizione a vildagliptin è ~30%, valore che non è considerato clinicamente rilevante. Non c'è stata correlazione tra la gravità della malattia epatica e le variazioni dell'esposizione a vildagliptin.

### Compromissione renale

Uno studio in aperto, a dose multipla è stato condotto per valutare la farmacocinetica della dose terapeutica minore di vildagliptin (50 mg una volta al giorno) in pazienti con vari gradi di compromissione renale cronica definita dalla clearance della creatinina (lieve: 50 a < 80 ml/min, moderata: 30 a < 50 ml/min e severa: < 30 ml/min) rispetto a normali soggetti sani di controllo.

Rispetto a normali soggetti sani, in pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, l'AUC di vildagliptin è aumentata in media rispettivamente di 1,4, 1,7 e 2 volte. In pazienti con compromissione renale di grado lieve, moderato e severo, l'AUC dei metaboliti LAY151 e BQS867 è aumentata in media rispettivamente di circa 1,5, 3 e 7 volte. Dati limitati di pazienti con malattia renale allo stadio terminale (ESRD) indicano che l'esposizione a vildagliptin è simile a quella in pazienti con compromissione renale di grado severo. Le concentrazioni di LAY151 sono state approssimativamente 2-3 volte più elevate che nei pazienti con compromissione renale di grado severo.

Vildagliptin è stato rimosso attraverso l'emodialisi in misura limitata (3% nel corso di una seduta di emodialisi di 3-4 ore iniziata 4 ore dopo l'assunzione della dose).

### Gruppi etnici

Dati limitati suggeriscono che la razza non abbia un'influenza importante sulla farmacocinetica di vildagliptin.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Nei cani sono stati osservati ritardi nella conduzione dell'impulso intra-cardiaco con una dose senza effetto di 15 mg/kg (7 volte l'esposizione nell'uomo in base alla  $C_{max}$ ).

Nei ratti e nei topi è stato osservato un accumulo di macrofagi alveolari schiumosi nei polmoni. La dose senza effetto è stata 25 mg/kg (5 volte l'esposizione nell'uomo in base alla AUC) nei ratti e di 750 mg/kg (142 volte l'esposizione nell'uomo) nei topi.

Nei cani sono stati osservati sintomi gastrointestinali, in particolare feci molli, feci mucoidi, diarrea e, a dosi più alte, sangue nelle feci. Non è stato stabilito un livello senza effetto.

Negli studi convenzionali di genotossicità *in vitro* e *in vivo* vildagliptin non si è rivelato mutageno.

Nei ratti, uno studio di fertilità e sviluppo embrionale iniziale non ha evidenziato che vildagliptin provochi una compromissione della fertilità, delle capacità riproduttive o dello sviluppo embrionale iniziale. La tossicità embrio-fetale è stata valutata nei ratti e nei conigli. Nei ratti, è stato osservato un aumento dell'incidenza di costole fluttuanti in associazione ad una riduzione dei parametri materni di peso corporeo, con una dose senza effetto di 75 mg/kg (10 volte l'esposizione nell'uomo). Nei conigli, una riduzione del peso fetale e variazioni scheletriche, indicative di un ritardo nello sviluppo, sono state osservate solo in presenza di grave tossicità materna, con una dose senza effetto di 50 mg/kg (9 volte l'esposizione nell'uomo). Uno studio sullo sviluppo pre- e postnatale è stato eseguito su ratti. Sono stati osservati effetti solo in associazione a tossicità materna con  $\geq 150$  mg/kg e comprendenti una transitoria riduzione di peso corporeo ed una ridotta attività motoria nella generazione F1.

E' stato eseguito uno studio di carcinogenesi nei ratti della durata di due anni con dosi orali fino a 900 mg/kg (circa 200 volte l'esposizione nell'uomo alla dose massima raccomandata). Non è stato osservato alcun aumento nell'incidenza di tumori attribuibile a vildagliptin. Un altro studio di carcinogenesi a 2 anni è stato condotto in topi con dosi orali fino a 1000 mg/kg. E' stato osservato un aumento dell'incidenza di adenocarcinomi mammari e emangiosarcomi, con una dose senza effetto rispettivamente di 500 mg/kg (59 volte l'esposizione nell'uomo) e 100 mg/kg (16 volte l'esposizione nell'uomo). L'aumento dell'incidenza di questi tumori nei topi non è stato considerato come rappresentativo di un significativo rischio per l'uomo in base alla mancanza di genotossicità di vildagliptin e del suo principale metabolita, allo sviluppo di tumori in una sola specie e all'elevato rapporto di esposizione sistemica alla quale sono stati osservati i tumori.

In uno studio di tossicologia di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus* sono state riportate lesioni cutanee a dosi  $\geq 5$  mg/kg/die. Le lesioni erano costantemente localizzate alle estremità (mani, piedi, orecchie e coda). Alla dose di 5 mg/kg/die (approssimativamente equivalente all'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state osservate solo vescicole. Queste sono regredite pur continuando il trattamento e non sono state associate ad anomalie istopatologiche. A dosi  $\geq 20$  mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC nell'uomo dopo esposizione alla dose di 100 mg) sono state notate desquamazioni e sbucciature della pelle, croste e piaghe alla coda, con variazioni istopatologiche correlate. A dosi  $\geq 80$  mg/kg/die sono state osservate lesioni necrotiche della coda. Nel corso di un periodo di recupero di 4 settimane, le lesioni cutanee non sono regredite nelle scimmie trattate con 160 mg/kg/die.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC//Al)  
Disponibile in confezioni contenenti 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 o 336 compresse e in confezioni multiple contenenti 336 (3 scatole da 112) compresse.  
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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



**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/414/001-010

EU/1/07/414/018

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26 settembre 2007

Data del rinnovo più recente: 23 luglio 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE.**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenia

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberga  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).