

ספטמבר 2022

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

**Galvus 50mg טבליות****המרכיב הפעיל: vildagliptin****התכשיר שבנדון רשום בישראל להתוויות הבאות:**

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 sulfonylurea 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.

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

- In combination with a thiazolidinedione, in patients with insufficient glycaemic control and for whom the use of a thiazolidinedione is appropriate.

**ברצוננו להודיעכם על עדכונים ב עלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר שבנדון.**

העדכונים מפורטים להלן (קו תחתי משמעו הוספת טקסט, קו חוצה משמעו מחיקת טקסט, **החמרות** מודגשות בצהוב):

**עדכונים בעלון לרופא:****4.8 Undesirable effects****Summary of the safety profile**

Safety data were obtained from a total of 5 451 patients exposed to vildagliptin at a daily dose of 100 mg (50 mg twice daily) in randomised double-blind placebo-controlled trials of at least 12 weeks duration. Of these patients, 4 622 patients received vildagliptin as monotherapy and 829 patients received placebo. Safety data were obtained from a total of 3,784 patients exposed to vildagliptin at a daily dose of 50 mg (once daily) or 100 mg (50 mg twice daily or 100 mg once daily) in controlled trials of at least 12 weeks duration. Of these patients, 2,264 patients received vildagliptin as monotherapy and 1,520 patients received vildagliptin in combination with another medicinal product. 2,682 patients were treated with vildagliptin 100 mg daily (either 50 mg twice daily or 100 mg once daily) and 1,102 patients were treated with vildagliptin 50 mg once daily.

...Hypoglycaemia has been reported in patients receiving vildagliptin concomitantly with sulphonylurea and insulin. The risk of acute pancreatitis has been reported with the use of vildagliptin (see section 4.4).

...

Table 1 Adverse reactions reported in patients who received vildagliptin as monotherapy or as add-on therapy in controlled clinical studies and in post-marketing experience

<b>System organ class - adverse reaction</b>	<b>Frequency</b>
<b>Infections and infestations</b>	
Nasopharyngitis	Very common
Upper respiratory tract infection	Common
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Hypoglycaemia	Uncommon
<b>Nervous system disorders</b>	
Dizziness	Common
Headache	Common
Tremor	Common
<b>Eye disorders</b>	
Vision blurred	Common
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Constipation	Common
Nausea	Common
Gastro-oesophageal reflux disease	Common
Diarrhoea	Common
Abdominal pain, including upper	Common
Vomiting	Common
Flatulence	Uncommon
Pancreatitis	Rare
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Hepatitis	Not known*
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Hyperhidrosis	Common
Rash	Common
Pruritis	Common
Dermatitis	Common
Urticaria	Uncommon
Exfoliative and bullous skin lesions, including bullous pemphigoid	Not known*
Cutaneous vasculitis	Not known*
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Arthralgia	Common
Myalgia	Common
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Erectile dysfunction	Uncommon
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Asthenia	Common
Oedema peripheral	Common
Fatigue	Uncommon
Chills	Uncommon
<b>Investigations</b>	
Abnormal liver function tests	Uncommon
Weight increase	Uncommon
* Based on post-marketing experience.	

## Description of selected adverse reactions

....

### Hypoglycaemia

Hypoglycaemia was uncommon when vildagliptin (0.4%) was used as monotherapy in comparative controlled monotherapy studies with an active comparator or placebo (0.2%). No severe or serious events of hypoglycaemia were reported. When used as add-on to metformin, hypoglycaemia occurred in 1% of vildagliptin-treated patients and in 0.4% of placebo-treated patients. When pioglitazone was added, hypoglycaemia occurred in 0.6% of vildagliptin-treated patients and in 1.9% of placebo-treated patients. When sulphonylurea was added, hypoglycaemia occurred in 1.2% of vildagliptin treated patients and in 0.6% of placebo-treated patients. When sulphonylurea and metformin were added, hypoglycaemia occurred in 5.1% of vildagliptin treated patients and in 1.9% of placebo treated patients. In patients taking vildagliptin in combination with insulin, the incidence of hypoglycaemia was 14% for vildagliptin and 16% for placebo.

### Combination with metformin

**Table 1 — Adverse reactions reported in patients who received Galvus 100 mg daily in combination with metformin in double-blind studies (N=208)**

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Hypoglycaemia
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Tremor
Common	Headache
Common	Dizziness
Uncommon	Fatigue
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common	Nausea

### Description of selected adverse reactions

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 100 mg daily + metformin, no withdrawal due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily + metformin or the placebo + metformin treatment groups.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was common in patients receiving vildagliptin 100 mg daily in combination with metformin (1%) and uncommon in patients receiving placebo + metformin (0.4%). No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was added to metformin (+0.2 kg and -1.0 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to more than 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks when vildagliptin was added on to metformin.

### Combination with a sulphonylurea

**Table 2 — Adverse reactions reported in patients who received Galvus 50 mg in combination with a sulphonylurea in double-blind studies (N=170)**

<b>Infections and infestations</b>	
Very rare	Nasopharyngitis
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Hypoglycaemia
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Tremor
Common	Headache
Common	Dizziness
Common	Asthenia
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Uncommon	Constipation

*Description of selected adverse reactions*

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 50 mg + a sulfonylurea, the overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was 0.6% in the vildagliptin 50 mg + sulfonylurea vs 0% in the placebo + sulfonylurea treatment group.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia when vildagliptin 50 mg once daily was added to glimepiride was 1.2% versus 0.6% for placebo + glimepiride. No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 50 mg daily was added to glimepiride (-0.1 kg and -0.4 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Combination with a thiazolidinedione

**Table 3 Adverse reactions reported in patients who received Galvus 100 mg daily in combination with a thiazolidinedione in double-blind studies (N=158)**

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Weight increase
Uncommon	Hypoglycemia
<b>Nervous system disorders</b>	
Uncommon	Headache
Uncommon	Asthenia
<b>Vascular disorders</b>	
Common	Oedema peripheral

*Description of selected adverse reactions*

In controlled clinical trials with the combination of vildagliptin 100 mg daily + a thiazolidinedione, no withdrawal due to adverse reactions was reported in either the vildagliptin 100 mg daily + thiazolidinedione or the placebo + thiazolidinedione treatment groups.

In clinical trials, the incidence of hypoglycaemia was uncommon in patients receiving vildagliptin + pioglitazone (0.6%) but common in patients receiving placebo + pioglitazone (1.9%). No severe hypoglycaemic events were reported in the vildagliptin arms.

In the pioglitazone add-on study, the absolute weight increases with placebo, Galvus 100 mg daily were 1.4 and 2.7 kg, respectively.

The incidence of peripheral oedema when vildagliptin 100 mg daily was added to a maximum dose of background pioglitazone (45 mg once daily) was 7.0%, compared to 2.5% for background pioglitazone alone.

## Monotherapy

**Table 4 — Adverse reactions reported in patients who received Galvus 100mg daily as monotherapy in double-blind studies (N=1,855)**

<b>Infections and infestations</b>	
Very rare	Upper respiratory tract infection
Very rare	Nasopharyngitis
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Uncommon	Hypoglycaemia
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Dizziness
Uncommon	Headache
<b>Vascular disorders</b>	
Uncommon	Oedema peripheral
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Uncommon	Constipation
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Uncommon	Arthralgia

### *Description of selected adverse reactions*

In addition, in controlled monotherapy trials with vildagliptin the overall incidence of withdrawals due to adverse reactions was no greater for patients treated with vildagliptin at doses of 100 mg daily (0.3%) than for placebo (0.6%) or comparators (0.5%).

In comparative controlled monotherapy studies, hypoglycaemia was uncommon, reported in 0.4% (7 of 1,855) of patients treated with vildagliptin 100 mg daily compared to 0.2% (2 of 1,082) of patients in the groups treated with an active comparator or placebo, with no serious or severe events reported.

In clinical trials, weight did not change from baseline when vildagliptin 100 mg daily was administered as monotherapy (-0.3 kg and -1.3 kg for vildagliptin and placebo, respectively).

Clinical trials of up to 2 years' duration did not show any additional safety signals or unforeseen risks with vildagliptin monotherapy.

## Combination with metformin and sulphonylurea

**Table 5 — Adverse reactions reported in patients who received Galvus 50mg twice daily in combination with metformin and a sulphonylurea (N=157)**

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

### *Description of selected adverse reactions*

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

The incidence of hypoglycaemia was common in both treatment groups (5.1% for the vildagliptin + metformin + glimepiride group versus 1.9 % for the placebo + metformin + glimepiride group). One severe hypoglycaemic 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 6 — 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)**

<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Decrease blood glucose
<b>Nervous system disorders</b>	
Common	Headache, chills
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common	Nausea, gastro-oesophageal reflux disease
Uncommon	Diarrhoea, flatulence

#### *Description of selected adverse reactions*

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 hypoglycaemia was similar in both treatment groups (14.0% in the vildagliptin group vs 16.4 % in the placebo group). Two patients reported severe hypoglycaemic 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).

#### Post-marketing experience

**Table 7 Post-marketing adverse reactions**

<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Not known	-Pancreatitis
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Not known	Hepatitis (reversible upon discontinuation of the medicinal product)
	Abnormal liver function tests (reversible upon discontinuation of the medicinal product)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Not known-	Myalgia
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Not known	Urticaria
	Exfoliative and bullous skin lesions, including bullous pemphigoid

## עדכונים בעלון לצרכן:

### 1. למה מיועדת התרופה?

- גאלבוס מיועדת כתוספת לדיאטה ופעילות גופנית בחולים עם סוכרת מסוג 2 שאינה מאוספת.
- כטיפול יחיד, אם דיאטה ופעילות גופנית אינם מספיקים, או
- בשילוב עם מטפורמין, או עם סולפונילאוראה אם הטיפול בתכשירים אלה אינו מספיק לאיזון של ערכי הגלוקוז בדם.
- כטיפול משולש דרך הפה בשילוב עם:
- סולפונילאוראה ומטפורמין, כשטיפול המשלב דיאטה ופעילות גופנית בתוספת שני תכשירים אלה, אינו מספיק לצורך איזון גליקמי.
- גלבוס מיועדת גם לשימוש בשילוב עם אינסולין (עם או ללא מטפורמין) כאשר דיאטה ופעילות גופנית, בנוסף למינון קבוע של אינסולין אינם מספיקים לצורך איזון גליקמי.
- גלבוס מיועדת כתוספת לדיאטה ופעילות גופנית בחולים עם סוכרת סוג 2
- בשילוב עם תיאזולידיניאון, עם חולים ללא איזון גליקמי ולמי שהשימוש בתיאזולידיניאון אינו מתאים.

הרופא שלך ירשום גאלבוס בלבד או בשילוב עם תרופות מסימות נוספות לסוכרת שאתה כבר לוקח, אם הן לא הוכחו כיעילות מספיק לטיפול באיזון הסוכרת.

גאלבוס יכולה להינתן כתוספת לדיאטה ופעילות גופנית כשאינן מספיקות לאיזון במקרים הבאים:

- גאלבוס כתוספת טיפולית
- כתוספת לתרופה המכילה מטפורמין או סולפונילאוראה
- כתוספת שלישית לחולים הנוטלים שילוב של מטפורמין וסולפונילאוראה
- כתוספת לתרופה המכילה תיאזולידיניאון
- כתוספת לחולים המטופלים באינסולין, עם/ללא מטפורמין

**\*\*נוסח ההתוויה בעלון לצרכן השתנה לצורך התאמתו לנוסח ההתוויה בעלון לרופא וברשיון התכשיר. אין שינוי בתוכן ההתוויה\*\***

### 4. תופעות לוואי

.....

**יש להפסיק ליטול את התרופה ולפנות לרופא מייד אם יש לך אחת או יותר מהתופעות הבאות:**

- אנגיואדמה (נדיר): תופעות שמופיעות ב 10-1 מתמשים מתוך 10,000 תופעה שמספיעה על עד משתמש 1 מתוך 4,000): התסמינים כוללים נפוחות של הפנים, הלשון או הגרון, קושי בבליעה, קשיי נשימה, הופעה פתאומית של פריחה או סרפדת (תסמינים המצביעים על תגובה אלרגית קשה ונדירה הקרויה 'אנגיואדמה').
- מחלת כבד (הפטיטיס) ( נדירשכיחות אינה ידועה): התסמינים כוללים הצהבה של העור והעיניים, בחילה, אובדן תיאבון, שתן כהה, תסמינים המצביעים על מחלות בכבד (צהבת).
- דלקת של הבלב (פנקראטיטיס) (שכיחות אינה ידועהנדיר): תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000): התסמינים כוללים כאב חריף ומתמשך באזור הבטן אשר עלול להקרין לגב כמו גם בחילות והקאות.

### תופעות לוואי אחרות:

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס ומטפורמין:  
תופעות לוואי שכיחות (תופעות המופיעות עד משתמש 1 מתוך 10):  
רעד; כאב ראש; סחרחורת; בחילה; רמת גלוקוז נמוכה בדם.  
תופעות לוואי לא שכיחות (תופעות המופיעות עד משתמש 1 מתוך 100): עייפות.

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס וסולפונילאוראה:  
תופעות לוואי שכיחות: רעד; כאב ראש; סחרחורת; חולשה; רמת גלוקוז נמוכה בדם.  
תופעות לוואי לא שכיחות: עצירות.  
תופעות לוואי נדירות מאוד (תופעות המופיעות עד משתמש 1 מתוך 10,000): כאב גרון; נזלת.

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס וגליטזון:  
תופעות לוואי שכיחות: עלייה במשקל; נפוחות של כפות הידיים, הקרסוליים או כפות הרגליים (בצקת).  
תופעות לוואי לא שכיחות: כאב ראש; חולשה; רמת גלוקוז נמוכה בדם.

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס בלבד:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (תופעות שמופיעות ביותר ממשמש אחד מעשרה): כאב גרון, נזלת, חום, תופעות לוואי שכיחות (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100): סחרחורת, פריחה מגרדת, רעד, כאב ראש, סחרחורת, כאבי שרירים, כאב במפרקים, עצירות, נפיחות של כפות הידיים, הקרסוליים או כפות הרגליים (בצקת), הזעה מוגברת, הקאה, כאבים בתוך ומסביב לקיבה (כאב בטני), שלשול, צרבת, בחילה, ראייה מטושטשת.

תופעות לוואי שאינן לאשכיות (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000): עלייה במשקל, צמרמורות, חולשה, חוסר תפקוד מיני, כאב ראש; עצירות; נפיחות של כפות הידיים, הקרסוליים, או כפות הרגליים (בצקת); כאב במפרקים; רמת סוכר נמוכה בדם, הצטברות גזים במערכת העיכול.

תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000): דלקת בלבב, תופעות לוואי נדירות מאוד: כאב גרון; נזלת; חום.

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס, מטפורמין וסולפונילאוריאה:  
תופעות לוואי שכיחות: סחרחורת; רעד; חולשה; רמת גלוקוז נמוכה בדם; הזעה מוגברת.

תופעות לוואי אפשריות במהלך נטילת גאלבוס ואינסולין (עם או ללא מטפורמין):  
תופעות לוואי שכיחות: כאב ראש; צמרמורות; בחילה; רמת גלוקוז נמוכה בדם; צרבת.  
תופעות לוואי לא שכיחות: שלשול; נפיחות (גזים במערכת העיכול).

מאז שהמוצר התכשיר משווק, דווחו תופעות הלוואי הבאות בשכיחות לא ידועה (לא ניתן להעריך מהנתונים הקיימים): פריחה מגרדת; דלקת בלבב; קילופי עור מקומיים או שלפוחיות; כאבי שרירים, דלקת של כלי דם (וסקוליטיס) שעשויה לגרום לפריחה בעור או לנקודות מורמות, שטוחות, אדומות ועגולות מתחת לפני העור או לחבורות.

העלונים לרופא ולצרכן כוללים שינויי עריכה/שינויים נוספים שאינם החמרות.

מומלץ לקרוא את כל תוכן העלונים, נא לעדכן את המטופלים במידע הרלוונטי להם.

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

בברכה,

סיון דוד

רוקחת ממונה

נוברטיס ישראל בע"מ