

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (li jissarraf f'660 mg ta' metformin).

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (li jikkorrispondi għal 780 mg ta' metformin).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra, b'għamla li tagħti fl-ovali b'xifer imzerżaq, ittimbrata b'"NVR" fuq naħa waħda u "SEH" fuq in-naħa l-oħra.

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita safra skura, b'għamla li tagħti fl-ovali b'xifer imzerżaq, ittimbrata b'"NVR" fuq naħa waħda u "FLO" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Icandra huwa indikat għall-kura ta' dijabete mellitus tat-tip 2:

- Icandra huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li ma jistgħux jiksbu kontroll glicemiku xieraq bl-oghla doża li jifilhu ta' metformin li jittiehed mill-ħalq waħdu jew li diġà qed jiġu kkurati b'taħlita ta' vildagliptin u metformin bħala pilloli separati.
- Icandra huwa indikat biex jingħata flimkien ma' sulphonylurea (i.e terapija ta' kombinazzjoni tripla) bħala aġġunt għad-dieta u l-eżerċizzju f'pazjenti adulti li mhux qed jiġu kkontrollati b'mod adegwat b'metformin u b'sulphonylurea.
- Icandra huwa indikat għal terapija ta' kombinazzjoni tripla mal-insulina bħala aġġunt għad-dieta u l-eżerċizzju sabiex jitjieb il-kontroll glicemiku f'pazjenti adulti meta l-insulina f'doża stabbli u metformin waħedhom ma jipprovdux kontroll glicemiku xieraq.

4.2 Pozoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pozoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR \geq 90 mL/min)

Id-doża ta' terapija anti-iperglicemika b'Icandra għandha tiġi individwalizzata abbażi tal-programm ta' kura attwali tal-pazjent, l-effettività u t-tollerabilità waqt li ma taqbiżx id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 100 mg vildagliptin. Icandra jista' jinbada b'qawwa ta' pillola jew b'50 mg/850 mg jew ta' 50 mg/1000 mg darbtejn kuljum, b'pillola filgħodu u oħra filgħaxija.

- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq meta mogħtija id-doża massima tagħhom ttollerata ta' monoterapija b'metformin:

Id-doża tal-bidu ta' Icandra għandha tipprovdi vildagliptin bhala 50 mg darbtejn kuljum (doża ta' 100 mg kuljum) flimkien ma' doża ta' metformin li diġà qed tittiehed.

- Għal pazjenti li qed jaqilbu minn għoti kongunt ta' vildagliptin u metformin bhala pilloli separati:

Icandra għandu jinbada bid-doża ta' vildagliptin u metformin li diġà qed jittiehed.

- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq bil-kombinazzjoni doppja ta' metformin u sulphonylurea:

Id-doži ta' Icandra għandhom jipprovdu doża ta' 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum (100 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li qed tittiehed diġà. Meta Icandra jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, doża aktar baxxa ta' sulphonylurea għandha tiġi kkonidrata sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.

- Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod xieraq bil-kombinazzjoni doppja ta' insulina u d-doża ttollerata massima ta' metformin:

Id-doża ta' Icandra għandha tipprovdi doża ta' 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum (100 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li qed tittiehed diġà.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' vildagliptin u metformin bhala terapija orali tripla flimkien ma' thiazolidinedione għadhom mhumiex stabbiliti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (\geq 65 sena)

Peress illi metformin jiġi eliminat mill-kilwa, u pazjenti anzjani għandhom it-tendenza li jkollhom funzjoni renali mnaqsa, pazjenti anzjani li jkunu qed jieħdu Icandra għandu jkollhom il-funzjoni renali immonitorata b'mod regolari (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam fi 2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR $<$ 60 mL/min fatturi li jistgħu jzidu r-riskju ta' aċidozi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkonidrati il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Icandra, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

GFR ml/min	Metformin	Vildagliptin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament tad-doża
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hi ta' 50 mg.
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	
<30	Metformin huwa kontraindikant	

Indeboliment tal-fwied

Icandra m'għandux jintuza f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, inklużi pazjenti li jkollhom alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) qabel il-kura > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Icandra mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti (< 18-il sena). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Icandra fit-tfal u l-adolexxenti (< 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali.

Jekk Icandra jittiehed mal-ikel jew eżatt wara l-ikel jista' jnaqqas is-sintomi gastrointestinali assoċjati ma' metformin (ara wkoll sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi tad-dijabete)
- Pri-koma tad-dijabete.
- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 ml/min) (ara sezzjoni 4.4).
- Kundizzjonijiet akuti li jistgħu jibdlu l-funzjoni renali, bħal:
 - deidrazzjoni,
 - infezzjoni severa,
 - xokk,
 - l-għotja minn ġol-vini ta' aġenti tal-kuntrast li fihom l-jodju (ara sezzjoni 4.4).
- Mard akut jew kroniku li jista' jikkawża ipoksja tat-tessuti, bħal:
 - insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja,
 - infart mijokardijaku reċenti,
 - xokk.
- Indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).
- Intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu.
- Treddigh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Icandra mhux sostitut għall-insulina f'pazjenti li jehtieġu l-insulina u m'għandux jintuza f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1.

Acidozi lattika

Acidozi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' acidozi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-tehid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pessjoni għolja, dijuretiċi u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal acidozi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketozi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw acidozi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' acidozi lattika. L-acidozi lattika hija karatterizzata minn qtugħ ta' nifs b'acidozi, uġiġh addominali, bughawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija u wara hekk isseħħ koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), zieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u zieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' acidozi lattika. Metformin għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'indeboliment epatik, inkluzi pazjenti li jkollhom ALT jew AST qabel il-kura > 3 darbiet ULN, m'għandhomx jiġu kkurati b'Icandra (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 4.8).

Monitoragg ta' l-enzimi tal-fwied

Każijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluża l-epatite) kienu rrapportati b'vildagliptin. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti b'mod ġenerali ma kellhomx konsegwenzi kliniċi u r-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (LFTs) reġgħu lura għan-normal wara li twaqfet il-kura. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura b'Icandra sabiex ikun magħruf il-valur tal-linja bażi tal-pazjent. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi monitorata waqt il-kura b'Icandra f'intervalli ta' tlett xhur fl-ewwel sena u darba kulltant minn hemm 'l quddiem. Pazjenti li jiżviluppaw żiediet fil-livelli ta' transaminase għandhom jiġu monitorati bit-tieni evalwazzjoni tal-funzjoni tal-fwied sabiex tkun konfermata s-sejba u jiġu segwiti minn hemm 'l quddiem b'LFTs spissi sakemm l-anormalità(jiet) tiġi(jiġu) lura għan-normal. Jekk iż-żieda fl-AST jew fl-ALT ta' 3 darbiet il-ULN jew akbar tippersisti, it-twaqqif tat-terapija b' Icandra huwa rakkomandat. Pazjenti li jiżviluppaw is-suffeġra jew sinjali li jindikaw funzjoni anormali tal-fwied għandhom iwaqqfu Icandra.

Wara t-twaqqif tal-kura b'Icandra u LFT ikun ġie lura għan-normal, il-kura b'Icandra m'għandhiex terġa' tinbeda.

Disturbi fil-ġilda

Feriti fil-ġilda, inklużi nfafet u ulċeri kienu rrapportati b'vildagliptin fl-idejn u saqajn ta' xadini f'provi mhux kliniċi tossikoloġiċi (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm il-feriti fil-ġilda ma dehrux b'mod aktar frekwenti fil-provi kliniċi, kien hemm esperjenza limitata f'pazjenti dijabetiċi b'kumplikazzjonijiet tal-ġilda. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta' bullożi u ta' feriti esflojattivi tal-ġilda wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Għalhekk, biex tinżamm il-kura tas-soltu tal-pazjent dijabetiku, monitoraġġ tad-disturbi fil-ġilda, bħall-nfafet jew ulċeri, huwa rakkomandat.

Pankreatite akuta

L-użu ta' vildagliptin kien assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite qawwija. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite qawwija.

Jekk hemm suspett ta' pankreatite, vildagliptin għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, vildagliptin m'għandux jerga' jinbeda. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'passat ta' pankreatite akuta.

Ipoglicemija

Sulphonylureas huma magħrufa li jikkawunaw ipoglicemija. Pazjenti mogħtija vildagliptin flimkien ma' sulphonylurea jista' jkollhom riskju ta' ipoglicemija. Għalhekk, doża aktar baxxa ta' sulphonylurea għandha tiġi kkonsiderata sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.

Kirurgija

Metformin għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgija taħt anestezija ġenerali, fis-sinla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun għiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma sarux studji dwar l-effett ta' medicini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku ta' Icandra. Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-informazzjoni disponibbli fuq is-sustanzi attivi individwali.

Vildagliptin

Vildagliptin għandu potenzjal baxx għal l-effetti mhux mixtieqa meta jinghata flimkien ma' prodotti mediċinali. Peress li vildagliptin mhuwiex sottostrat ta' cytochrome P (CYP) 450 u la jimpedixxi u l-anqas jinduċi l-enzimi CYP 450, x'aktarx li ma jinteraġixxix mas-sustanzi attivi li huma sottostrati, impedituri jew indutturi ta' dawn l-enzimi.

Riżultati minn provi kliniċi li saru bil-mediċini kontra d-dijabete li jittieħdu mill-ħalq pioglitazone, metformin u glyburide ma' vildagliptin ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti fil-popolazzjoni immirata.

Studji kliniċi ta' interazzjoni bejn il-mediċini li saru b'digoxin (sottostrat ta' glikoproteina-P) u warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) f'individwi b'saħħithom ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti wara li ngħataw flimkien ma' vildagliptin.

Studji dwar interazzjonijiet bejn il-mediċini f'individwi b'saħħithom saru b'amlodipine, ramipril, valsartan u simvastatin. F'dawn l-istudji, ma dehrux l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament rilevanti wara li ngħataw ma' vildagliptin. Madankollu, dan ma ġiex stabilit fil-popolazzjoni immirata.

Tehid ma' inibituri-ACE

Jista' jkun hemm zieda fir-riskju ta' angjoedima f'każ ta' pazjenti li jieħdu l-prodott ma' inibituri-ACE (ara sezzjoni 4.8).

Bhal prodotti mediċinali kontra d-dijabete oħrajn li jittieħdu mill-halq l-effet ipoglicemiku ta' vildagliptin jista' jitnaqqas minn ċerti sustanzi attivi, li jinkludu thiazides, corticosteroids, prodotti tat-tirodje u simpatomimetici.

Metformin

Kumbinazzjonijiet mhux rakkomandat

Alkohol

Intossikazzjoni bl-alkohol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' acidozi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Metformin irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immagħni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

Sustanzi attivi katjonici

Sustanzi attivi cationic li jitneħhew permezz ta' sekrezzjoni mit-tubi ż-żgħar tal-kliwi (eż cimetidine) jistgħu jinteragixxu ma' metformin billi jikkompetu mas-sistemi komuni tat-trasport fit-tubi renali komuni u għalhekk jittardjaw l-eliminazzjoni ta' metformin, li jista' jżid ir-riskju ta' acidozi lattika.. Studju f'voluntiera b'saħħithom wera li cimetidine, mogħti bhala 400 mg darbtejn kuljum, zied l-esponiment għal metformin (AUC) b'50%. Għalhekk, kontroll glicemiku mill-qrib, tibdil fid-doża fl-ambitu tal-pożoloġija rakkomandata u bidliet fil-kura tad-dijabete għandhom jitqiesu meta prodotti mediċinali cationic li jitneħhew permezz ta' sekrezzjoni mit-tubi ż-żgħar tal-kliwi jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Kumbinazzjonijiet li jeħtieġ prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħazin u dan jista' jżid ir-riskju ta' acidozi lattika, eż. NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u diuretici, speċjalment diuretici loop. Meta tibda jew tuża prodotti bhal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Glukokortikoidi, agonisti tat-tip beta-2, u diuretici għandhom attività iperglicemika minnhom infushom. Il-pazjenti għandu jiġi informat u monitoraġġ aktar spiss taz-zokkor fid-demmm għandu jsir, l-aktar fil-bidu tal-kura. Jekk ikun hemm bżonn, id-dożaġġ ta' Icandra jista' jeħtieġ aġġustar meta tingħata terapija miegħu u meta titwaqqaf.

Impedituri ta' angiotensin converting enzyme (ACE) jistgħu jnaqqsu l-livelli tal-glucose fid-demmm. Jekk ikun hemm bżonn, id-dożaġġ tal-prodott mediċinali kontra l-iperghlicemija għandu jiġi aġġustat waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-iehor u meta jitwaqqaf.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' Icandra f'nisa tqal. Għal vildagliptin, studji f'animali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'dozi għoljin. Għal metformin, studji f'animali ma wrewx effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Studji fuq bhejjem li saru b'vildagliptin u metformin ma wrewx evidenza ta' teratoġenicità, iżda effetti tossici fuq il-fetu b'dozi tossici għall-omm (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq il-bniedem, mhux magħruf. Icandra m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddiġh

Studji fuq annimali wrew eliminazzjoni ta' kemm metformin kif ukoll vildagliptin fil-halib. Mhux magħruf jekk vildagliptin jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem, iżda metformin johroġ fil-halib tal-mara f'ammonti żgħar. Kemm minhabba r-riskju potenzjali li t-tarbija tat-twelid jista' jkollha ipoglicemija minhabba metformin kif ukoll minhabba n-nuqqas ta' dejta fil-bniedem b'vildagliptin, Icandra m'għandux jintuza waqt it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem għal Icandra (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jista' jkollhom sturdament bhala reazzjoni avversa għandhom jevitaw li jsuqu karożzi jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ma sarux provi kliniċi terapewtiċi b'Icandra. Madankollu, il-bioekwivalenza ta' Icandra meta nġhata flimkien ma' vildagliptin u metformin ġiet murija (ara sezzjoni 5.2). Id-dejta murija hawn tirrelata għall-ġhotja flimkien ma' vildagliptin u metformin, fejn vildagliptin ġie miżjud ma' metformin. Ma kienx hemm studji fejn metformin ġie miżjud ma' vildagliptin.

Sommarju tal-profil dwar is-sigurtà

Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu hfief u mumentanji, li ma kellhomx bżonn twaqqif tal-kura. Ma nstabux assoċjazzjonijiet bejn ir-reazzjonijiet avversi u l-età, razza, tul ta' l-esponiment jew doża ta' kuljum.

Każijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluża l-epatite) kienu rrapportati b'vildagliptin. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti kienu b'mod ġenerali mingħajr sintomi u ma kellhomx konsegwenzi kliniċi u l-funzjoni tal-fwied marret lura għan-normal wara li twaqqfet il-kura. Minn dejta minn monoterapija kontrollata u provi add-on li damu sa 24 ġimgħa, l-inċidenza ta' ziediet fl-ALT jew AST kienet ≥ 3 darbiet ULN (klassifikata bhala preżenti f'mill-anqas 2 kejljet wara xulxin jew fl-aħħar żjara fuq il-kura) kienu 0.2%, 0.3% u 0.2% għal vildagliptin 50 mg kuljum, vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum u l-kumparaturi kollha, rispettivament. Dawn iż-żiediet fit-transaminases kienu ġeneralment mingħajr sintomi, ta' natura li ma javvanzawx u mhux assoċjati ma' kolestazi jew suffeġra.

Każijiet rari ta' anġjoedema kienu rrapportati fuq vildagliptin b'rata simili għal dik tal-kontrolli. Proporzjon akbar ta' każijiet kienu rrapportati meta vildagliptin inġhata flimkien ma' implitur ACE. Il-maġġoranza tal-każijiet kienu hfief fil-qawwa u għaddew meta tkomplet il-kura b'vildagliptin.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċevew vildagliptin fi studji double-blind bhala monoterapija u terapiji miżjuda huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistema ta' l-organi u frekwenza assoluta. Reazzjonijiet avversi elenkati f'Tabella 5 huma bbażati fuq l-informazzjoni li hemm fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin li hemm fl-EU. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti li rċevew vildagliptin 100 mg kuljum bħala terapija li ġiet miżjuda ma' metformin meta mqabbla ma' plaċebo ma' metformin fi studji double-blind (N=208)

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipoglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Tregħid
Komuni	Ugigh ta' ras
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Gheja
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dardir

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fi provi kliniċi bil-kontroll bit-taħlita ta' vildagliptin 100 mg kuljum ma' metformin, l-ebda twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi ma kien irrappurtat la fil-gruppi ta' trattament b'vildagliptin 100 mg kuljum flimkien ma' metformin jew fil-grupp tal-plaċebo ma' metformin.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' l-ipoglicemija kienet komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu vildagliptin flimkien ma' metformin (1%) u mhux komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo flimkien ma' metformin (0.4%). Ma kienux irrappurtati każijiet severi ta' ipoglicemija severa fil-friegħi fuq vildagliptin.

Fi provi kliniċi, il-piż ma nbidilx mil-linja bażi meta vildagliptin 100 mg kuljum kien miżjud ma' metformin (+0.2 kg u -1.0 kg għal vildagliptin u plaċebo, rispettivament).

Provi kliniċi li damu għaddejjin għal aktar minn sentejn ma wrewx xi sinjali ohrajn marbuta mas-sigurtà tal-prodott jew xi riskji mhux imbassra meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin.

Kombinazzjoni ma' xi sulphonylurea

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rapportati f'pazjenti li hadu vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum ma' metformin u xi sulphonylurea (N=157)

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipoglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament, roġħda
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Iperidrosi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Astenja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ma kienx hemm reazzjonijiet ta' tiżmim minhabba reazzjonijiet avversi rapportati fil-grupp ta' trattament ta' vildagliptin + metformin + glimepiride meta mqabbel ma' 0.6% fil-grupp ta' trattament bi plaċebo + metformin + glimepride.

L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet komuni fiż-żewġ gruppi ta' kura (5.1% għall-grupp ta' vildagliptin + metformin + glimepride kontra 1.9% għall-grupp tal-plaċebo + metformin + glimepride). Każ wiehed ta' ipoglicemija severa kienet rapportata fil-grupp ta' vildagliptin).

Fi tmiem l-istudju, l-effett fuq il-piż medju tal-ġisem kien newtrali (+0.6 kg fil-grupp ta' kura ta' vildagliptin u -0.1 kg fil-grupp tal-plaċebo).

Kombinazzjoni mal-insulina

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rapportati f'pazjenti li rċevew vildagliptin 100 mg kuljum f'kombinazzjoni mal-insulina (bi jew minghajr metformin) fi studji double blind (N=371)

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Tnaqqis taz-zokkor fid-demem
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Ugigh ta' ras, sirdat
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Tqalligh, mard ta' rifluss gastro-esofageali
Mhux komuni	Dijarea, gass

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fi provi kliniċi b'kontrolli li fihom intuża vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni mal-insulina, bi jew minghajr metformin fl-istess waqt, l-inċidenza globali ta' tiżmim minħabba reazzjonijiet avversi kienet ta' 0.3% fil-grupp ta' trattament b'vildagliptin u ma kien hemm ebda tiżmim fil-grupp tal-plaċebo.

L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili fiż-zewġ gruppi ta' trattament (14.0% fil-grupp ta' vildagliptin kontra 16.4% fil-grupp tal-plaċebo). Żewġ pazjenti rraportaw każijiet ta' ipoglicemija severa fil-grupp ta' vildagliptin, u 6 pazjenti fil-grupp tal-plaċebo.

Fi tmiem l-istudju, l-effett fuq il-piż tal-ġisem medju kien newtrali (+0.6 kg bidla mil-linja bażi ta' riferiment fil-grupp ta' vildagliptin u l-ebda bidla fil-piż fil-grupp tal-plaċebo).

Informazzjoni ohra fuq is-sustanzi attivi individwali għall-kombinazzjoni fissa

Vildagliptin

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċevew vildagliptin 100 mg kuljum bhala monoterapija fi studji double-blind (N=1855)

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Rari hafna	Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju fin-naħa ta' fuq
Rari hafna	Nazofaringite
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Mhux komuni	Ipoglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Ugigh ta' ras
Disturbi vaskulari	
Mhux komuni	Edema periferali
Disturbi gastro-intestinali	
Mhux komuni	Stitikezza
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Artralġja

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

L-inċidenza globali tat-twaqqif mill-provi bil-kontroll b' monoterapija minħabba r-reazzjonijiet avversi ma kienitx akbar għall-pazjenti kkurati b'vildagliptin b' dozi ta' 100 mg kuljum (0.3%) milli għall-plaċebo (0.6%) jew kumparaturi (0.5%).

Fi studji għat-tqabbil bil-kontroll b' monoterapija, ipoglicemija kienet irrappurtata rari f'0.4% (7 minn 1,855) tal-pazjenti kkurati b'vildagliptin 100 mg kuljum mqabbla ma' 0.2% (2 minn 1,082) tal-

pazjenti fil-gruppi ikkurati b'kumparatur attiv jew placebo, minghajr ma kienu rrapportati kazijiet serji jew severi.

Fil-provi kliniċi, il-piż ma nbidilx mil-linja bażi meta vildagliptin 100 mg kuljum inghata bhala monoterapija (-0.3 kg u -1.3 kg ghal vildagliptin u placebo, rispettivament).

Provi kliniċi li damu għaddejjin sa sentejn ma wrewx xi sinjali ohrajn marbuta mas-sigurtà tal-prodott jew xi riskji mhux imbassra b'monoterapija b'vildagliptin.

Metformin

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi għall-komponent metformin

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari hafna	Tnaqqis ta' l-assorbiment tal-vitamina B ₁₂ u aċidożi lattika*
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Togħma ta' metall
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna	Dardir, rimettar, dijarea, uġigh addominali u telf ta' l-aptit
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Anormalitajiet tat-test tal-funzjoni tal-fwied jew epatite**
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Rari hafna	Reazzjonijiet tal-ġilda bhall-hmura, hakk u urtikarja
*Tnaqqis fl-assorbiment ta' vitamina B12 flimkien ma' tnaqqis fil-livelli fis-serum kien osservat b'mod rari hafna f'pazjenti li kienu ttrattati ghal żmien twil b'metformin. Konsiderazzjoni ta' din it-tip ta' etjoloġija hija rakkomandata jekk il-pazjent ikollu anemija megaloblastika.	
**Kienu rrapportati kazijiet iżolati ta' anormalitajiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied jew epatite li għaddew meta twaqqaf metformin.	

Reazzjonijiet gastro-intestinali avversi jseħhu b'mod l-aktar frekwenti meta tinbeda t-terapija u jgħaddu wahidhom fil-parti l-kbira tal-kazijiet. Biex jiġu evitati, huwa rakkomandat li metformin jittiehed f'2 dozi kuljum waqt jew wara l-ikel. It-tnaqqis bil-mod tad-doża jista' wkoll itejjeb it-tolerabilità gastro-intestinali.

Wara t-tqeghid fis-suq

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi wara t-tqeghid fis-suq

Disturbi gastro-intestinali	
Mhux maghruf	Pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Mhux maghruf	Epatite (riversibbli mat-twaqqif tal-prodott mediċinali) Testijiet mhux normali tal-funzjoni tal-fwied (riversibbli mat-twaqqif tal-prodott mediċinali)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux maghruf	Majalgja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Mhux maghruf	Urtikarja Leżjonijiet fil-ġilda esfoljattivi u bl-inafet, inkluż pemphigoid bl-inafet

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx dejta dwar doża eċċessiva b'Icandra.

Vildagliptin

Informazzjoni dwar doża eċċessiva b'vildagliptin hija limitata.

Sintomi

Informazzjoni dwar x'aktarx li jkunu s-sintomi ta' doża eċċessiva b'vildagliptin inkisbet minn studju b'doża li tiġi miżjuda f'individwi b'saħħithom li ngħataw vildagliptin għal 10 ijiem. B'400 mg kien hemm tlett każijiet ta' uġiġh fil-muskoli, u każijiet individwali ħfief u mumentanji ta' parasteżija, deni, edema u zieda mumentanja tal-livelli tal-lipase. B'600 mg, individwu wiehed kellu edema ta' l-idejn u tas-saqajn, u ziediet fil-creatine phosphokinase (CPK), AST, proteina reattiva-C (CRP) u fil-livelli tal-majoglobina. Tlett individwi oħrajn kellhom edema tas-saqajn, kif ukoll parasteżija f'żewġ każijiet. Is-sintomi kollha u anormalitajiet tal-laboratorju għaddew mingħajr kura wara li twaqqaf il-prodott mediċinali li kien qed jiġi studjat.

Metformin

Doża eċċessiva hafna ta' metformin (jew riskju fl-istess waqt ta' aċidożi lattika) tista' twassal għal aċidożi lattika, li hija emergenza medika li għandha tiġi ikkurata fi sptar.

Immaniġġar

L-aktar mod effettiv biex tneħhi metformin huwa l-emodijalisi. Madankollu, vildagliptin ma jistax jitneħha bl-emodijalisi, għalkemm il-metabolu ewlieni tal-hydrolysis (LAY 151) jista'. Immaniġġar ta' support huwa rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jibaxxu l-glucose fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Icandra jikkombina żewġ agenti kontra l-iperqliċemija b'mekkaniżmu ta' azzjoni kumplimentari sabiex jitjeb il-kontroll ta' pazjenti bid-dijabete tat-tip 2: vildagliptin, membru tal-klassi li jtejjeb l-*islet*, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi *biguanide*.

Vildagliptin, membru tal-klassi li jtejjeb l-*islet*, huwa impeditur qawwi u silettiv ta' dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Metformin jaħdem primarjament billi jnaqqas il-produzzjoni endoġena tal-glucose mill-fwied.

Effetti farmakodinamiċi

Vildagliptin

Vildagliptin jaħdem l-aktar billi jinibixxi DPP-4, l-enzima responsabbli għad-degradazzjoni ta' l-ormoni incretin GLP-1 (peptajd-1 li jixbah lil glucagon) u GIP (polipeptajd insulinotropiku li jiddependi fuq il-glucose).

L-ghoti ta' vildagliptin iwassal għall-impediment mgħaġġel u komplet tal-attività tad-DPP-4 li twassal għal zieda fil-livelli endoġeni ta' waqt is-sawm u wara l-ikel tal-ormoni inkretin GLP-1 u GIP.

Meta jżid il-livelli endoġeni ta' dawn l-ormoni inkretin, vildagliptin itejjeb is-sensittività taċ-ċelluli beta għall-glucose, li jwassal għal titjib fis-sekrezżjoni tal-insulina li tiddependi mill-glucose. Kura b' vildagliptin 50 100 mg kuljum f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 tejjeb b' mod sinifikanti l-markaturi tal-funżjoni taċ-ċelluli beta inklużi HOMA- β (Stima tal-Mudell B'Omeostazi- β), proporzżjoni tal-proinsulina mal-insulina u kejl tar-risponsittività taċ-ċelluli beta mit-testijiet tat-tolleranza għall-ikel li jiġu kampjunati spissi. F' individwi mhux dijabetiċi (glicemija normali), vildagliptin ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina jew inaqqas livelli ta' glucose.

Billi jżid il-livelli endoġeni tal-GLP-1, vildagliptin iżid ukoll is-sensittività taċ-ċelluli alfa għall-glucose, u b' hekk ikun hemm tnixxija aktar xierqa tal-glucagon skont il-glucose.

It-titjib fil-proporzżjon tal-insulina/glucagon waqt l-iperglycemia minhabba ż-żieda fil-livelli tal-ormoni inkretin tirriżulta f' tnaqqis fil-produzzżjoni ta' glucose waqt is-sawm u wara l-ikel, li twassal għal tnaqqis fil-glicemija.

L-effett magħruf li jkollha ż-żieda fil-livelli ta' GLP-1 li jittardja t-tbattil gastriku ma jidhirx bil-kura b' vildagliptin.

Metformin

Metformin huwa biguanide b' effetti kontra l-iperglycemia, inaqqas kemm il-glucose fil-plasma baziku kif ukoll dak ta' wara l-ikel. Ma jstimulax it-tnixxija tal-insulina u għalhekk ma jikkawżax ipoglycemia jew zieda fil-piż.

Metformin jista' jeżerċita l-effett tiegħu li jnaqqas il-glucose permezz ta' tlett mekkanizmi:

- billi jnaqqas il-produzzżjoni tal-glucose mill-fwied billi jimpedixxi l-glukoneoġenesi u glykogenolizi;
- fil-muskoli, billi jżid b' mod modest is-sensittività għall-insulina, u b' hekk itejjeb ir-risorbiment tal-glucose periferali u l-użu tiegħu;
- billi jittardja l-assorbiment tal-glucose mill-imsaren.

Metformin jstimula is-sintesi ta' glycogen fiċ-ċelluli billi jahdem fuq glycogen synthase u jżid il-hila ta' trasport ta' ċerti tipi ta' trasportaturi ta' glucose fil-membrana (GLUT-1 u GLUT-4).

Fil-bniedem, b' mod indipendenti mill-effett tiegħu fuq il-glicemija, metformin għandu effetti tajbin fuq il-metabolizmu tal-lipidi. Dan intwera b' dozi terapewtiċi fi studji kliniċi bil-kontroll fuq żmien medju jew twil: metformin inaqqas il-livelli fis-serum tal-kolesterol totali, kolesterol tat-tip LDL u livelli tat-trigliceridi.

L-istudju każwali prospettiv UKPDS (Studju Prospettiv tad-Dijabete UK) stabilixxa l-benefiċċju fuq żmien twil tal-kontroll tal-glucose fid-demm fid-dijabete tat-tip 2. Analizi tar-riżultati għall-pazjenti li għandhom piż eċċessiv li ġew ikkurati b' metformin wara li d-dieta waħidha falliet uriet:

- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzżjoni relatata mad-dijabete fil-grupp fuq metformin (29.8 każijiet/1,000 sena tal-pazjent) kontra d-dieta waħidha (43.3 każijiet/1,000 sena tal-pazjent), $p=0.0023$, u kontra l-gruppi b' sulphonylurea kombinata u monoterapija bl-insulina (40.1 każijiet/1,000 sena tal-pazjent), $p=0.0034$;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità relatata mad-dijabete: metformin 7.5 każijiet/1,000 sena tal-pazjent, dieta waħidha 12.7 każijiet/1,000 sena tal-pazjent, $p=0.017$;
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' mortalità: metformin 13.5 każijiet/1,000 sena tal-pazjent kontra dieta waħidha 20.6 każijiet/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.011$), u kontra l-gruppi b' sulphonylurea kombinata u monoterapija bl-insulina 18.9 każijiet/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.021$);
- tnaqqis sinifikanti fir-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11 il każ/1,000 sena tal-pazjent, dieta waħidha 18 il każ/1,000 sena tal-pazjent ($p=0.01$).

Effikaċja klinika u sigurtà

Meta vildagliptin kien miżjud f'pazjenti li l-kontroll glicemiku tagħhom ma kienx sodisfaċenti minkejja kura b' monoterpija ta' metformin irrizulta li wara 6 xhur ta' kura kien hemm zieda statistikament sinifikanti fil-medja ta' tnaqqis ta' HbA_{1c} meta mqabbel mal-placebo (differenzi bejn il-gruppi ta' -0.7% sa' -1.1% għal vildagliptin 50 mg u 100 mg rispettivament). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu tnaqqis fl- HbA_{1c} ta' $\geq 0.7\%$ mil-linja bażi kien oghla statistikament sinifikanti kemm fil-gruppi ta' vildagliptin ma' metformin (46% u 60%, rispettivament) kontra l-grupp ta' metformin mal-placebo (20%).

Waqt prova li damet għaddejja 24 ġimġha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' pioglitazone (30 mg darba kuljum) f'pazjenti kkontrollati b' mod mhux adegwat b' metformin (doża medja kuljum: 2020 mg). It-tnaqqisiet fil-medja mil-linja bażi fl-HbA_{1c} ta' 8.4% kienu ta' -0.9% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin u ta' -1.0% meta pioglitazone kien miżjud ma' metformin. Kienet osservata zieda medja ta' +1.9 kg fil-piż ta' pazjenti li kienu qed jinghataw pioglitazone miżjud ma' metformin meta' tqabbel ma' zieda ta' +0.3 kg f' dawk il-pazjenti li kienu qed jinghataw vildagliptin miżjud ma' metformin.

Waqt prova klinika li damet għaddejja sentejn, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' glimepiride (sa 6 mg kuljum – doża medja fl-aħħar tas-sentejn: 4.6 mg) f'pazjenti kkurati b' metformin (doża medja kuljum: 1894 mg). Wara sena t-tnaqqisiet medji ta' HbA_{1c} kienu ta' -0.4% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin u ta' -0.5% meta glimepiride kien miżjud ma' metformin mil-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 7.3%. Il-bidla fil-piż b' vildagliptin kienet ta' -0.2 kg kontra +1.6 kg b' glimepiride. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet hafna anqas fil-grupp mogħti vildagliptin (1.7%) milli fil-grupp mogħti glimepiride (16.2%). Fl-endpoint ta' l-istudju (sentejn), l-HbA_{1c} kien jixbah il-valuri fil-linja bażi fiż-żewġ gruppi ta' kura u nżammu l-bidliet fil-piż u d-differenzi fl-ipoglicemija.

Waqt prova li damet għaddejja 52 ġimġha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma' gliclazide (id-doża medja ta' kuljum: 229.5 mg) f'pazjenti kkontrollati mhux kif jixraq b' metformin (id-doża ta' metformin fil-linja bażi ta' 1928 mg kuljum). Wara sena, tnaqqisiet medji ta' HbA_{1c} kienu ta' -0.81% meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin (linja bażi medja ta' HbA_{1c} ta' 8.4%) u ta' -0.85% meta gliclazide kien miżjud ma' metformin (linja bażi medja ta' HbA_{1c} ta' 8.5%); ma nstabx li kienu inferjuri b' mod statistiku (95% CI -0.11 – 0.20). Il-bidla fil-piż tal-ġisem b' vildagliptin kienet ta' +0.1 kg meta mqabbla maż-zieda fil-piż ta' +1.4 kg b' gliclazide.

Waqt prova li damet għaddejja 24 ġimġha saret evalwazzjoni tal-effikaċja ta' doża fissa ta' vildagliptin u metformin mogħtija flimkien (miżjuda gradwalment għal doża ta' 50 mg/500 mg darbtejn kuljum jew għal 50 mg/1000 mg darbtejn kuljum) fil-bidu tal-kura lil pazjenti naive għall-medicini. Doża ta' 50 mg/1000 mg vildagliptin/metformin darbtejn kuljum naqqset l-HbA_{1c} b' -1.82%, doża ta' 50 mg/500 mg vildagliptin/metformin darbtejn kuljum naqqset b' -1.61%, 1000 mg metformin darbtejn kuljum naqqset b' -1.36% u 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum naqqset b' -1.09% mill-medja tal-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 8.6%. It-tnaqqis ta' HbA_{1c} osservat f' pazjenti b' linja bażi $\geq 10.0\%$ kien akbar.

Saret prova double-blind u każwali ta' 24 ġimġha bil-placebo bhala kontroll fuq 318-il pazjent sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) f' kombinazzjoni ma' metformin (≥ 1500 mg kuljum) u glimepiride (≥ 4 mg kuljum). Vildagliptin f' kombinazzjoni ma' metformin u glimepiride naqqas b' mod sinifikanti l-HbA_{1c} meta kkomparat ma' placebo. It-tnaqqis medju agġustat għall-placebo minn linja ta' riferiment medju għal HbA_{1c} ta' 8.8% kien ta' -0.76%.

Saret prova double-blind u każwali ta' 24 ġimġha bil-placebo bhala kontroll fuq 449 pazjent sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) f' kombinazzjoni ma' doża fissa ta' insulina bażilari jew mħallta minn qabel (doża medja ta' kuljum 41 unità), bl-użu fl-istess hin ta' metformin (N=276) jew mingħajr l-użu fl-istess hin ta' metformin (N=173). Vildagliptin f' kombinazzjoni mal-insulina nnaqqas b' mod sinifikanti l-HbA_{1c} meta mqabbel ma' placebo. Fil-popolazzjoni globali, it-tnaqqis medju agġustat għal placebo minn linja ta' riferiment medju għal ta' 8.8% ta' HbA_{1c} kien ta' -0.72%. Fis-sottogruppi kurati b' insulina bi jew mingħajr metformin

mogħti fl-istess hin it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo f'HbA_{1c} kien ta' -0.63% u -0.84% rispettivament. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-popolazzjoni globali kienet ta' 8.4% u 7.2% fil-gruppi ta' vildagliptin u placebo, rispettivament. Pazjenti li kienu qed jiehdu vildagliptin ma esperjenzawx zieda fil-piż (+0.2 kg) waqt li dawk li kienu qed jirċievu placebo esperjenzaw tnaqqis fil-piż (-0.7 kg).

Fi studju iehor ta' 24 ġimgha fuq pazjenti li għandhom dijabete avvanzata ta' tip 2 mhix adegwament ikkontrollata bl-insulina (li taġixxi fuq perjodu qasir jew itwal, doża medja tal-insulina ta' 80 IU/jum) it-tnaqqis medju f'HbA_{1c} meta vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) kien miżjud mal-insulina kien statistikament oghla b'mod sinifikanti mill-placebo u l-insulina (0.5% kontra 0.2%). L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet aktar baxxa fil-grupp ta' vildagliptin milli fil-grupp tal-placebo (22.9% kontra 29.6%).

Ir-riskju kardjovaskulari

Saret meta-analiżi ta' episodji kardjovaskulari aġġudikati b'mod indipendenti u prospettiv minn 37 studju kliniku f'fażi III u IV b'monoterapija u terapija kkombinata li damu għaddejjin sa aktar minn sentejn (esponent medju ta' 50 ġimgha għal vildagliptin u 49 weeks għas-sustanzi ta' paragon) li wriet li trattament b'vildagliptin ma kienx assoċjat ma' zieda fir-riskju kardjovaskulari mqabbel mal-komparaturi. L-*endpoint* kompost ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi ewlenin (MACE - *major adverse cardiovascular events*) aġġudikati inkluz infart mijokardijaku akut, puplesija jew mewt kardjovaskulari kien simili għal vildagliptin kontra komparaturi attivi u tal-placebo kkombinati [il-proporzjon tar-riskju Mantel-Haenszel (M-H RR - *Mantel-Haenszel risk ratio*) ta' 0.82 (CI ta' 95% intervall ta' kunfidenza ta' 0.61-1.11)]. MACE sehhew fi 83 minn 9,599 (0.86%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u f'85 minn 7,102 (1.20%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragon. Valutazzjoni ta' kull komponent individwali ta' MACE ma wriet l-ebda zieda fir-riskju (M-H RR simili). Avvenimenti ta' insufficjenza tal-qalb (HF - *heart failure*) ikkonfermata definiti bhala HF li tehtieg dhul l-isptar jew bidu ġdid ta' HF kienu rrapportati f'41 (0.43%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u 32 (0.45%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragon b'M-H RR ta' 1.08 (CI ta' 95% 0.68-1.70).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'vildagliptin flimkien ma' metformin f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Icandra

Assorbiment

Intweriet bioekwivalenza mejn Icandra fi tlett qawwiet ta' doži (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg u 50 mg/1000 mg), kontra kombinazzjoni hielsa ta' pilloli ta' vildagliptin u metformin hydrochloride bid-doži li jikkorrispondu għalihom.

L-ikel ma jeffettwax il-grad u r-rata ta' assorbiment ta' vildagliptin minn Icandra. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' metformin mill-Icandra 50 mg/1000 mg kienu mnaqqsa meta mogħtija ma' l-ikel bi tnaqqis fis-C_{max} b'26%, AUC b'7% u T_{max} ittardjat (2.0 sa 4.0 h).

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu il-kwalitajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi f'Icandra.

Vildagliptin

Assorbiment

Wara li jittiehed mill-halq fi stat ta' sawm, vildagliptin jiġi assorbit malajr bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma jidhru wara 1.7 siegħat. L-ikel jittardja bi ftit il-hin sabiex jintlaħqu l-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma għal 2.5 siegħat, iżda ma jibdilx l-esponent globali (AUC). L-ghotja ta' vildagliptin ma' l-ikel irriżultat fi tnaqqis fis-C_{max} (19%) meta mqabbel ma' doži mogħtija fi stat sawmi. Madankollu d-daqs tal-bidla mhuwiex klinikament sinifikanti, għalhekk vildagliptin jista' jingħata ma' l-ikel jew waħdu. Il-biodisponibilità assoluta hija 85%.

Distribuzzjoni

Vildagliptin jorbot b' mod dgħajjed mal-proteini tal-plażma (9.3%) u vildagliptin jinfirex b' mod ugwali bejn il-plażma u ċ-ċelluli ħomor tad-demem. Il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni ta' vildagliptin fi stat-fiss wara li jinghata minn ġol-vina (V_{ss}) hija 71 litru, li jindika distribuzzjoni ekstravaskulari.

Bijotrasformazzjoni

Fil-bniedem il-metabolizmu huwa l-mezz ewlieni li bih jitnehha vildagliptin, li jgħodd 69% tad-doża. Il-metabolu ewlieni (LAY 151) mhuwiex attiv mill-lat farmakologiku u huwa l-prodott ta' l-idrolizi tal-parti *cyano*, li tgħodd 57% tad-doża, segwita mill-prodott ta' l-isdrolizi ta' l-*amide* (4% tad-doża). DPP-4 jikkontribwixxi parzjalment għall-isdrolizi ta' vildagliptin ibbażat minn studju *in vivo* bl-użu ta' firien li ma kellhomx DPP-4. Vildagliptin ma jigix metabolizzat mill-enzimi CYP 450 b' ammont li jista' jiġi kwantifikat, u b' hekk it-tnehhija metabolika ta' vildagliptin mhux mistennija li tiġi effettwata meta tinghata ma' mediċini oħrajn li huma impedituri u/jew indutturi tas-CYP 450. Studji *in vitro* wrew li vildagliptin ma jimpedixxix/jinduċix l-enzimi CYP 450. Għalhekk, vildagliptin x'aktarx li ma jeffettwax it-tnehhija metabolika ta' dawn il-medikamenti li jinghataw flimkien li huma metabolizzati permezz ta' CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 jew CYP 3A4/5.

Eliminazzjoni

Wara li ngħata vildagliptin [^{14}C] mill-halq, madwar 85% tad-doża tnehhiet fl-awrina u 15% tad-doża instabet fl-ippurgar. L-eskrezzjoni renali ta' vildagliptin mhux mibdul kienet tgħodd għall 23% tad-doża wara li ngħata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina lill-individwi b' saħħithom, it-tnehhija totali ta' vildagliptin mill-plażma u mill-kliewi huma 41 u 13 l/h, rispettivament. Il-medja tal-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara l-ghotja minn ġol-vina hija madwar 2 siegħat. Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara li jinghata mill-halq hija madwar 3 siegħat.

Linearità/ nuqqas ta' linearità

Is- C_{max} għal vildagliptin u l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin (AUC) żdiedu b' mod li kien kwazi proporzjonali mad-doża fuq il-medda terapewtika.

Karatteristiċi fil-pazjenti

Sess: Ma dehrux differenzi klinikament rilevanti bejn il-farmakokinetika ta' vildagliptin fl-irġiel u n-nisa b' saħħithom f' medda wiesa' ta' etajiet u indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI). L-impediment ta' DPP-4 minn vildagliptin mhux effettwat miss-sess.

Età: F' individwi b' saħħithom anzjani (≥ 70 sena), l-esponiment globali ta' vildagliptin (100 mg darba kuljum) żdied b' 32%, b' zieda ta' 18% fl-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma meta mqabbla ma' individwi b' saħħithom żgħażaġħ (18-40 sena). Madankollu, dawn il-bidliet mhumiex meqjusa klinikament rilevanti. L-impediment ta' DPP-4 minn vildagliptin mhux effettwat mill-età.

Indeboliment tal-fwied: F' individwi b' indeboliment epatiku ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh A-C) ma kienx hemm bidliet klinikament sinifikanti (massimu ~30%) fl-esponiment għal vildagliptin.

Indeboliment renali: F' individwi b' indeboliment renali ħafif, moderat, jew sever, l-esponiment sistemiku għal vildagliptin żdiedet (C_{max} 8-66%, AUC 32-134%) u t-tnehhija totali mill-ġisem tnaqqset meta mqabbla ma' individwi b' funzjoni renali normali.

Grupp etniku: Dejta limitata tindika li r-razza mgħandhiex influwenza maġġuri fuq il-farmakokinetika ta' vildagliptin.

Metformin

Assorbiment

Wara doża metformin li tittiehed mill-halq, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq wara madwar 2.5 h. Il-biodisponibilità assoluta ta' pillola metformin ta' 500 mg hija madwar 50-60% f' individwi b' saħħithom. Wara doża li tittiehed mill-halq, il-frazzjoni li ma tiġix assorbita irkuprata mill-ippurgar kienet 20-30%.

Wara li jinghata mill-halq, l-assorbiment ta' metformin jiġi saturat u mhux komplet. Huwa assumat li l-farmakokinetika ta' l-assorbiment ta' metformin mhix linjari. Bid-dożi ta' metformin tas-soltu u skedi ta' dożaġġi, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat-fiss jintlaħqu fi żmien 24-48 h u huma b'mod ġenerali anqas minn 1 µg/ml. Fi provi kliniċi bil-kontroll, l-ogħla livelli ta' metformin fil-plażma (C_{max}) ma qabzux 4 µg/ml, anki bl-ogħla dożi.

L-ikel jittardja bi ftit u jnaqqas il-grad ta' assorbiment ta' metformin. Wara li tinghata doża ta' 850 mg, l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma kienet 40% aktar baxxa, AUC kien imnaqqas b'25% u l-hin sabiex inkisbet l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma ittawlet b'35 minuta. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhux magħrufa.

Distribuzzjoni

L-ammont li jorbot mal-proteini fil-plażma huwa ftit li xejn. Metformin jinqasam fl-eritrociti. Il-medja tal-volum tad-distribuzzjoni (V_d) kella medda ta' bejn 63-276 litru.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mingħajr ma jiġi mibdul fl-awrina. Ma ġewx identifikati metaboliti fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Metformin jiġi eliminat permezz ta' tneħħija renali. It-tneħħija renali ta' metformin hija > 400 ml/min, li jindika li metformin jiġi eliminat permezz ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u skrezzjoni mit-tubi. Wara doża mill-halq, il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni apparenti fl-aħħar tkun madwar 6.5 h. Meta l-funzjoni renali tkun indebolita, it-tneħħija renali titnaqqas b'mod proporzjonali ma' dak tal-krejinina u għalhekk il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni jitwal, u dan iwassal għal żieda fil-livelli ta' metformin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji f'annimali li damu sa' 13-il ġimġha saru bis-sustanzi kombinati f'Icandra. Ma nstabux tossiċitajiet godda assoċjati mal-kombinazzjoni. Id-dejta li ġejja huma sejbiet li nkisbu minn studji li saru b'vildagliptin jew metformin waħidhom.

Vildagliptin

Ittardjar fil-konduzzjoni ta' impulsi fil-qalb deheru fi klieb b'doża mingħajr effett ta' 15 mg/kg (7-darbiet l-esponiment fil-bniedem ibbażat fuq C_{max}).

Akkumulu ta' makrofaġi alveolari fil-pulmun deheru fil-firien u grieden. Id-doża mingħajr effett fil-firien kienet 25 mg/kg (5-darbiet l-esponiment fil-bniedem ibbażat fuq l-AUC) u fil-grieden 750 mg/kg (142-darbiet l-esponiment fil-bniedem).

Sintomi gastro-intestinali, l-aktar ippurgar artab, ippurgar mukuż, dijarea u, b'dożi oġhla, demm fl-ippurgar deheru fil-klieb. Livell mingħajr effett ma ġiex stabbilit.

Vildagliptin ma kienx mutageniku f'testijiet konvenzjonali *in vitro* u *in vivo* għall-ġenotossicità.

Studju dwar il-fertilità u żvilupp bikri fil-firien ma wera l-ebda evidenza ta' tixkil fil-fertilità, hila riproduttiva jew żvilupp bikri ta' l-embriju minnhabba vildagliptin. Tossicità fl-embriju u l-fetu kienet evalwata fil-firien u l-fniek. Żieda fl-inċidenza ta' kustilji imbewqa dehret fil-firien b'assoċjazzjoni ma' tnaqqis fil-parametri tal-piż tal-ġisem ta' l-omm, b'doża mingħajr effett ta' 75 mg/kg (10-il darba l-esponiment fil-bniedem). Fil-fniek, tnaqqis fil-piż tal-fetu u bidliet fl-iskeletru li jindikaw ittardjar fil-żvilupp deheru biss meta kien hemm tossicità severa fl-omm, b'doża mingħajr effett ta' 50 mg/kg (9-darbiet l-esponiment fil-bniedem). Studju ta' l-iżvilupp qabel u wara t-twelid sar fil-firien. Is-sejbiet deheru biss b'assoċjazzjoni ma' tossicità fl-omm b' ≥ 150 mg/kg u kienu jinkludu tnaqqis mumentanju fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fl-attività motriċi fil-ġenerazzjoni F1.

Studju dwar il-kanċerogeniċità li dam sentejn sar fil-firien b' dozi mill-ħalq sa' 900 mg/kg (madwar 200 darba l-esponiment fil-bniedem bl-oghla doża rakkomandata). Ma dehrux ziediet fl-inċidenzi ta' tumuri li ġejjin minn vildagliptin. Studju iehor dwar il-kanċerogeniċità li dam sentejn sar fil-ġrieden b' dozi mill-ħalq sa' 1000 mg/kg. Żieda fl-adenokanċeromi tal-mammarji u *haemangiosarcomas* dehrux b' doża mingħajr effett ta' 500 mg/kg (59 darba l-esponiment fil-bniedem) u 100 mg/kg (16-il darba l-esponiment fil-bniedem), rispettivament. Iż-żieda fl-inċidenza ta' dawn it-tumuri fil-ġriedem mhijiex meqjusa li tirrapreżenta riskju sinifikanti għall-bnedmin ibbażat minn-nuqqas ta' ġenotossiċità ta' vildagliptin u l-metabbolu ewlieni tiegħu, id-dehra tat-tumuri fi speċi wahda biss, u il-proporzjonijiet sistemiċi għoljin li bihom dehrux dawn it-tumuri.

Fi studju tossikologiku ta' 13-il ġimgħa f' xadini cynomolgus, feriti fil-ġilda kienu reġistrati b' dozi ta' ≥ 5 mg/kg/jum. Dawn kienu lokalizzati b' mod konsistenti fit-truf (idejn, saqajn, widnejn u denb). B' 5 mg/kg/jum (kważi ekwivalenti għall-esponiment AUC fil-bniedem b' doża ta' 100 mg), dehrux biss nfatet. Dawn għadew avolja l-kura kompliet u ma kienux assoċjati ma' anormalitajiet istopatologiċi. Ġilda li tinqala, ġilda li titqaxxar, qxur u selhiet fid-denb flimkien ma' bidliet istopatologiċi korrelatanti kienu nnutati b' dozi ≥ 20 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment ta' l-AUC fil-bniedem b' doża ta' 100 mg). Feriti nekrotiċi tad-denb dehrux b' ≥ 80 mg/kg/jum.. Il-feriti fil-ġilda ma għadewx fix-xadini ikkurati b' 160 mg/kg/jum waqt perijodu ta' rkupru li dam 4-ġimgħat.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide, yellow (E 172)
Macrogol 4000
Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

PA/Alu/PVC/Alu sentejn
PCTFE/PVC/Alu 18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Aluminium/Aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) folja

Jigi f' pakketti li jkun fihom 10, 30, 60, 120, 180 jew 360 pillola miksija b'rita u f' pakketti b'hafna li fihom 120 (2 pakketti ta' 60), 180 (3 pakketti ta' 60) jew 360 (6 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/PVC/Alu folja

Jigi f' pakketti li jkun fihom 10, 30, 60, 120, 180 jew 360 pillola miksija b'rita u f' pakketti b'hafna li fihom 120 (2 pakketti ta' 60), 180 (3 pakketti ta' 60) jew 360 (6 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha u l-qawwiet kollha tal-pilloli jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/08/484/001-006
EU/1/08/484/013-015
EU/1/08/484/019-024
EU/1/08/484/031-033

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/08/484/007-012
EU/1/08/484/016-018
EU/1/08/484/025-030
EU/1/08/484/034-036

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Dicembru 2008
Data tal-ahhar tiġdid: 31 Lulju 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat kull tliet snin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHAL PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 660 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
360 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/001	10 pilloli miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/002	30 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/003	60 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/004	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/005	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/006	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/019	10 pilloli miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/020	30 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/021	60 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/022	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/023	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/024	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 660 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ sfuż.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett oriġinali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/013	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 660 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 120 (2 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Pakkett b'hafna: 180 (3 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Pakkett b'hafna: 360 (6 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett oriġinali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/013	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/014	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/015	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/031	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/032	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/033	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA LI TINTLEWA GHAL PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 780 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

10 pilloli miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
120 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
360 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/007	10 pilloli miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/008	30 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/009	60 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/010	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/011	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/012	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/025	10 pilloli miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/026	30 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/027	60 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/028	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/029	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/030	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETTI B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 780 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

60 pillola miksija b'rita
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ sfuż.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett oriġinali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/016	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondi għal 780 mg metformin).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna: 120 (2 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Pakkett b'hafna: 180 (3 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

Pakkett b'hafna: 360 (6 pakketti ta' 60) pilloli miksija b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Ahżen fil-pakkett originali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAL-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/484/016	120 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/017	180 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/018	360 pillola miksija b'rita (PA/Alu/PVC/Alu)
EU/1/08/484/034	120 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/035	180 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)
EU/1/08/484/036	360 pillola miksija b'rita (PCTFE/PVC/Alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Icandra 50 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
vildagliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Icandra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Icandra
3. Kif għandek tiehu Icandra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Icandra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Icandra u għalxiex jintuza

Is-sustanzi attivi ta' Icandra, vildagliptin u metformin, jagħmlu parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "antidijabetiċi orali".

Icandra jintuza għall-kura ta' pazjenti adulti bid-dijabete tat-tip 2. Din it-tip ta' dijabete hija magħrufa wkoll bħala dijabete mellitus li ma tiddependix fuq l-insulina.

Id-dijabete tat-tip 2 tiżviluppa jekk il-ġisem ma jagħmilx biżżejjed insulina jew jekk l-insulina li jagħmel il-ġisem ma jaħdimx tajjeb kif suppost. Tista' tiżviluppa wkoll jekk il-ġisem jagħmel wisq glucagon.

Kemm l-insulina kif ukoll il-glucagon jiġu magħmula fil-frixa. L-insulina tgħin biex tbaxxi l-livell taz-zokkor fid-demm, l-aktar wara l-ikliet. Il-glucagon jistimola lill-fwied sabiex jibda jagħmel iz-zokkor, u b'hekk jikkawza zieda fil-livell taz-zokkor fid-demm.

Kif jaħdem Icandra

Iż-żewġ sustanzi attivi, vildagliptin u metformin, jgħinu sabiex jikkontrolla l-livell taz-zokkor fid-demm. Is-sustanza vildagliptin taħdem billi iġġieghel lill-frixa sabiex tagħmel aktar insulina u anqas glucagon. Is-sustanza metformin taħdem billi tgħin lill-ġisem jgħamel użu aħjar mill-insulina. Din il-medicina għet ippruvata li tnaqqas il-livell ta' zokkor fid-demm, li jista' jgħin biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet ikkawżati mid-dijabete tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Icandra

Tihux Icandra

- jekk inti allergiku ghal vildagliptin, metformin jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a ghal kwalunkwe wiehed minn dawn, tkellem mat-tabib tieghek qabel tiehu Icandra.
- jekk ghandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose gholi fid-demmm), dardir, rimettar, dijarea, telf mghaggel fil-piz, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taht) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demmm u jistghu jwasslu ghal prekoma diabetika. Sintomi jinkludu w'gigh fl-istonku, tehid ta' nifs mghaggel u fil-fond, nghas jew in-nifs tieghek jizviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk ftit zmien ilu kellek attack tal-qalb jew jekk kellek insufficjenza tal-qalb jew problemi serji biċ-ċirkolazzjoni tad-demmm jew tbatija biex tiehu n-nifs li jista' jkun sinjal ta' problemi tal-qalb.
- jekk ghandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk ghandek infezzjoni severa jew deidratat b'mod serju (tlift hafna ilma minn gismek).
- jekk ser ikollok kuntrast bir-raggi-x (tip specifiku ta' x-rays li jinvolvi kimika ta' kulur li tinghata b'injezzjoni). Jekk joghg'bok ara wkoll l-informazzjoni fuq dan fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet".
- jekk ghandek problemi tal-fwied.
- jekk tixrob hafna alkohol (kemm jekk kuljum kif ukoll darba kultant).
- jekk qed tredda' (ara wkoll "Tqala u treddigh").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' acidozi lattika

Icandra jista' jikkawza effett sekondarju rari hafna, izda serju hafna li jissejjah acidozi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tieghek ma jkunux qed jahdmu sew. Ir-riskju li wiehed jizviluppa acidozi lattika jizdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkohol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-gisem jkollha provvista ta' ossignu mnaqqsa (bhal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi wahda minn dawn t'hawn fuq tapplika ghalik, kellem lit-tabib tieghek ghal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Icandra ghal zmien qasir jekk ghandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-gisem) bhal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment ghal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tieghek ghal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Icandra u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' acidozi lattika, ghax din il-kundizzjoni tista' twassal ghal koma.

Sintomi ta' acidozi lattika jinkludu:

- rimettar
- u'gigh fl-istonku (u'gigh addominali)
- bughawwieg fil-muskoli
- sensazzjoni generali li ma tiflahx flimkien ma' gheja severa
- diffikulta' biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-gisem u tahbit tal-qalb imnaqqsa

Acidozi lattika hija emergenza medika u ghandha tigi ttrattata fi sptar.

Icandra mhux sostitut ghall-insulina. Ghalhekk, m'ghandekx tircievi Icandra ghall-kura ta' dijabete ta' tip 1.

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew l-infermier tieghek qabel tiehu Icandra jekk ghandek jew kellek marda tal-frixa.

Kellem lit-tabib, l-ispizjar, jew l-infermier tiegħek qabel tiehu Icandra jekk qed tiehu medicina ta' kontra d-dijabete magħrufa bħala sulphonylurea. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqas id-doża tiegħek ta' sulphonyurea meta jittiehed flimkien ma' Icandra sabiex jiġi evitat livell baxx ta' glukosju fid-demm (ipoglicemija).

Jekk xi darba hadt vildagliptin izda kellek twaqqfu minhabba mard tal-fwied, m'għandekx terġa' tiehu din il-medicina.

Feriti fil-ġilda tad-dijabete huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabete. Int konsiljat li ssegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda u s-saqajn li jingħatawlek mit-tabib jew infermier tiegħek. Int konsiljat ukoll li toqgħod attent b'mod partikolari għal xi nfatet jew ulċeri li jistgħu johorġu waqt li tkun qed tiehu Icandra. Jekk dawn isehhu, għandek tikkonsulta mat-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek bżonn kirurgija maġġuri għandek tieqaf tiehu Icandra matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Icandra mill-ġdid.

Test sabiex tiġi stabbilita l-funzjoni tal-fwied tiegħek se ssir qabel ma tibda l-kura b'Icandra, f'intervalli ta' tlett xhur fl-ewwel sena u darba kulltant minn hemm 'l quddiem. Dan isir sabiex sinjali ta' zieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied jintebħu bihom kmieni kemm jista' jkun.

Waqt it-trattament b'Icandra, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġħar.

It-tabib tiegħek ser jittestja d-demm u l-awrina għaz-zokkor b'mod regolari.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Icandra fi tfal u adolexxenti ta' età ta' sa 18-il sena mhux rakkomandat.

Mediċini oħra u Icandra

Jekk għandek bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' X-ray jew skan, inti trid tieqaf tiehu Icandra qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Icandra mill-ġdid.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Icandra. Huwa importanti hafna li wiehed isemmi dan li ġej:

- glukokortikoidi li b'mod ġenerali jintużaw għall-kura ta' l-infjammazzjoni
- agonisti beta-2 li b'mod ġenerali jintużaw għall-kura ta' disturbi respiratorji
- mediċini oħrajn li jintużaw għall-kura tad-dijabete
- mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici)
- mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (impedituri ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- ċerti mediċini li jaffettwaw it-tirojde, jew
- ċerti mediċini li jaffettwaw is-sistema nervuża.

Icandra ma' alkoħol

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol meta tkun qed tiehu Icandra peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddigh

- Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek dwar ir-riskju li jista' jkun hemm jekk tieħu Icandra waqt it-tqala.
- Tużax Icandra jekk int tqila jew qed tredda' (ara wkoll "Tihux Icandra").

Itlob il-parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok sturdut meta tkun qed tieħu Icandra, mgħandekx issuq jew tuża l-ebda għodda jew magni.

3. Kif għandek tieħu Icandra

L-ammont ta' Icandra li għandhom jiehdu n-nies tvarja skont il-kundizzjoni tagħhom. It-tabib tiegħek se jjer jgħidlek eżattament id-doża ta' Icandra li għandek tieħu.

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkjammat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata hija pillola waħda miksija b'rita ta' 50 mg/850 mg jew ta' 50 mg/1000 mg meħuda darbtejn kuljum.

Jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqa, it-tabib tiegħek jista' jordnalek doża aktar baxxa. Jekk qed tieħu mediċina kontra d-dijabete magħrufa bhala sulphonylurea t-tabib tiegħek jista' jordnalek doża aktar baxxa ukoll.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek din il-mediċina waħedha jew flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jbaxxu l-livell ta' zokkor fid-demem tiegħek.

Meta u kif għandek tieħu Icandra

- Ibla' l-pilloli ma' tazza ilma shiha
- Hu pillola waħda filgħodu u l-oħra filgħaxija ma' l-ikel jew eżatt wara l-ikel. Meta tieħu l-pillola eżattament wara l-ikel tnaqqas ir-riskju li jkollok taqlib ta' stonku

Kompli segwi kwalunkwe parir dwar id-dieta li t-tabib tiegħek tak. B'mod partikolari, jekk qed issegwi dieta ta' kontroll tal-piż għad-dijabete, kompli b'din waqt li qed tieħu Icandra.

Jekk tieħu Icandra aktar milli suppost

Jekk tieħu wisq pilloli Icandra, jew jekk xi hadd ieħor jiehdu l-pilloli tiegħek, **kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek mill-ewwel**. Jista' jkun hemm bżonn ta' attenzjoni medika. Jekk ikollok tmur għand tabib jew l-isptar, hu l-pakkett u dan il-fuljett miegħek.

Jekk tinsa tieħu Icandra

Jekk tinsa tieħu pillola, huħda ma' l-ikla li jkun imissek sakemm ma tkunx wasalt sabiex tieħu oħra xorta waħda. M'għandekx tieħu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Icandra

Kompli hu din il-mediċina sakemm jgħidlek it-tabib halli b'hekk tkun tista' tibqa' tikkontrolla -livell ta' zokkor fid-demem tiegħek. Tiaqaf tieħu Icandra sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tgħamel hekk. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tieħu din il-mediċina, kellem lit-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għandek **tieqaf tiehu Icandra u tara t-tabib tiegħek mill-ewwel** jekk thoss kwalunkwe minn dawn l-effetti sekundarji:

- **Acidoži lattika** (rari hafna: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh): Icandra jista' jikkawża effett sekundarju rari hafna, izda serju hafna li jissejjaħ acidoži lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigrī dan, inti trid **tieqaf tiehu Icandra u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax acidoži lattika tista' twassal għal koma.
- Angjoedema (rari: tista' taffettwa sa persuna waħda f'kull 1,000): Sintomi jinkludu wiċċ, ilsien jew grieżem minfuhin, tbatija biex tibla', tbatija biex tiehu n-nifs, raxx jew horriqija li johorgu f'daqqa waħda, li tista' tindika reazzjoni msejjha "angjoedema".
- Mard tal-fwied (epatite) (rari): Sintomi jinkludu ġilda u għajnejn sofor, tqalligh, telf ta' l-aptit jew awrina skura, li jista' jindika mard tal-fwied (epatite).
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (frekwenza mhux magħrufa): Sintomi jinkludu uġigh sever u persistenti fl-addome (iz-zona tal-istonku), li jista' jilhaq lil dahrek, kif ukoll dardir u rimettar.

Effetti sekundarji oħrajn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin meta kienu qed jiehdu Icandra:

- Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw sa aktar minn persuna waħda minn kull 10): dardir, rimettar, dijarea, uġigh fl-istonku u mad-dawra (uġigh addominali), telf ta' l-aptit
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): sturdament, uġigh ta' ras, tregħid li ma jkunx jista' jiġi kkontrollat, toġhma ta' metall, glucose fid-demmm baxx.
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): uġigh fil-ġogi, għeja, stitikezza, idejn, għaksa jew saqajn minfuhin (edema).
- Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000): grieżem misluhin, imnieher iqattar, deni; sinjali ta' livell għoli ta' acidu lattiku fid-demmm (magħruf bħala acidoži lattika) bhal theddil jew sturdament, dardir qawwi jew rimettar, uġigh addominali, qalb tħabbat irregolari jew profonda, tiehu n-nifs bil-għagħgla; hmura tal-ġilda, ħakk; tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B12 (pallidità, għeja, sintomi mentali bhal konfuzjoni jew disturbi tal-memorja).

Xi pazjenti esperjenzaw l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qed jiehdu Icandra u sulphonylurea:

- Komuni: sturdament, roġhda, dghufija, glukosju baxx fid-demmm, għaraq eċċessiv.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qed jiehdu Icandra u l-insulina:

- Komuni: uġigh ta ras, sirdat, dardir (thossok ma tiflahx), glukosju baxx fid-demmm, uġigh fl-istonku.
- Mhux komuni: dijarea, gass.

Minn mindu dan il-prodott iddahħal fis-suq, kienu rrapportati wkoll l-effetti sekundarji li ġejjin

- Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stabbilita mid-dejta disponibbli): raxx bil-ħakk infjammazzjoni tal-frixa, tqaxxir lokalizzat tal-ġilda jew infafet, uġigh fil-muskoli.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Icandra

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "EXP/JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
- Aħzen fil-pakkett oriġinali (folja) sabiex tilqa' mill-umdità.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Icandra

- Is-sustanzi attivi huma vildagliptin u metformin hydrochloride.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Icandra fiha 50 mg vildagliptin u 850 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondu għal 660 mg metformin).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Icandra fiha 50 mg vildagliptin u 1000 mg metformin hydrochloride (jikkorrispondu għal 780 mg metformin).
- Is-sustanzi l-oħra huma Hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide (E 171), yellow iron oxide (E 172), macrogol 4000 u talc.

Kif jidher Icandra u l-kontenut tal-pakkett

Icandra 50 mg/850 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli sofor, ovali b'"NVR" fuq naħa waħda u "SEH" fuq l-oħra.

Icandra 50 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli sofor skuri, ovali b'"NVR" fuq naħa waħda u "FLO" fuq l-oħra.

Icandra jiġi f'pakketti li jkun fihom 10, 30, 60, 120, 180 jew 360 pillola miksija b'rita u f'pakketti b'hafna li jkun fihom 120 (2x60), 180 (3x60) jew 360 (6x60) pillola miksija b'rita. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu disponibbli f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
Tel: +34 93 378 64 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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Merck, S.A.
Tel. +351 21 3613 500

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>