

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jalra 50 mg pilloli

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 50 mg ta' vildagliptin.

Eċċipjent b'effett magħruf: Kull pillola fiha 47.82 mg lactose (anidru).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

Pillola bajda tagħti ftit fl-isfar, tonda (8 mm dijametru), wiċċ ċatt, b' xifer imżerżaq. Naħa waħda mnaqqxa b'“NVR”, u n-naħa l-oħra b'“FB”.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Vildagliptin huwa indikat bħala aġġunt għad-dieta u l-eżerċizzju għat-titjib tal-kontroll glicemiku f'adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2:

- Bħala monoterapija f'pazjenti li għalihom metformin mhuwiex adegwat minħabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura tad-dijabete, inkluża l-insulina, meta dawn ma jipprovdux kontroll glicemiku adegwat (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal *data* disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti).

Vildagliptin huwa wkoll indikat biex jintuża f'kombinazzjoni mal-insulina (ma' metformin jew mingħajru) meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' doża stabbli ta' insulina ma jipprovdux kontroll glicemiku adegwat.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

##### Adulti

Meta jintuża bħala monoterapija, f'kombinazzjoni ma' metformin, f'kombinazzjoni ma' thiazolidinedione, f'kombinazzjoni ma' metformin u xi sulphonylurea, jew f'kombinazzjoni mal-insulina (ma' metformin jew mingħajru), id-doża ta' vildagliptin rakkomandata hija ta' 100 mg kuljum mogħtija bħala doża waħda ta' 50 mg filgħodu u doża waħda ta' 50 mg filgħaxija.

Meta jintuża f'kombinazzjoni doppja ma' sulphonylurea, id-doża ta' vildagliptin rakkomandata hija 50 mg kuljum mogħtija filgħodu. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, vildagliptin 100 mg kuljum ma kienitx aktar effettiva minn vildagliptin 50 mg darba kuljum.

Meta jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea, doża aktar baxxa ta' sulphonylurea għandha tiġi kkonsiderata sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija.

Doži oghla minn 100 mg mhumiex rakkomandati.

Jekk il-pazjent jinsa jiehu doża ta' Jalra, għandu jehodha eżatt meta jiftakar. M'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess ġurnata.

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

#### Aktar informazzjoni fuq popolazzjonijiet speċjali

##### Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża f'pazjenti anzjani (ara wkoll sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

##### Indeboliment renali

M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif renali (tneħħija tal-kreatinina ≥ 50 ml/min). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew qawwi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD), id-doża rrakkomandata ta' Jalra hija ta' 50 mg darba kuljum (ara wkoll sezzjonijiet 4.4, 5.1 u 5.2).

##### Indeboliment tal-fwied

Jalra mgħandux jintuża 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 wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### Popolazzjoni pedjatrika

Jalra mhux irrakkomandat għall-użu fi tfal u adolexxenti (< 18-il sena). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Jalra fi tfal u adolexxenti (< 18-il sena) ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli (ara wkoll sezzjoni 5.1).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

##### Użu orali

Jalra jista' jingħata ma' ikla jew waħdu (ara wkoll sezzjoni 5.2).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ġenerali

Jalra mhux sostitut ta' l-insulina f'pazjenti li jeħtieġu l-insulina. Jalra m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jew għall-kura ta' ketoaċidożi dijabetika.

#### Indeboliment renali

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'ESRD li qegħdin fuq l-emodijalisi. Għalhekk Jalra għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara wkoll sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

#### Indeboliment tal-fwied

Jalra mgħandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, inklużi pazjenti li jkollhom ALT jew AST qabel il-kura ta' > 3 darbiet l-ULN (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

## Monitoraġġ ta' l-enzimi tal-fwied

Każijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluża l-epatite) kienu rrapportati. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti b'mod ġenerali ma kellhomx konsegwenzi kliniċi u r-riżultati tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied reġgħu lura għan-normal wara li twaqfet il-kura. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom isiru qabel ma tinbeda l-kura b'Jalra sabiex ikun magħruf il-valur tal-linja bażi tal-pazjent. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi monitorata waqt il-kura b'Jalra f'intervalli ta' tlett xhur fl-ewwel sena u darba kulltant minn hemm 'l quddiem. Pazjenti li jiżviluppaw żiediet fil-livelli ta' transaminases għandhom jiġu monitorati b'evalwazzjoni oħra tal-funzjoni tal-fwied sabiex tiġi kkonfermata s-sejba u jibqgħu jiġu segwiti minn hemm 'l quddiem b'testijiet tal-funzjoni tal-fwied frekwenti sakemm l-anormalità(jiet) jiġi(u) lura għan-normal. Jekk zieda fl-AST jew ALT ta' 3 darbiet il-ULN jew aktar jipersisti, huwa rakkomandat li t-terapija b'Jalra titwaqqaf.

Pazjenti li jiżviluppaw is-suffeġra jew sinjali li jindikaw funzjoni anormali tal-fwied għandhom iwaqqfu Jalra.

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

## Insuffiċjenza kardijaka

Waqt prova klinika b'vildagliptin fost pazjenti bi klassi I-III funzjonali *New York Heart Association* (NYHA) intwera li trattament b'vildagliptin ma wassalx għal bidla fil-funzjoni tal-ventrikolu tax-xellug jew biex tiggrava l-insuffiċjenza kongestiva tal-qalb eżistenti diġà (CHF) meta mqabbel mal-placebo. L-esperjenza klinika ma' pazjenti bi klassi funzjonali III NYHA ttrattati b'vildagliptin għadha limitata u r-riżultati mhumiex konklussivi (ara sezzjoni 5.1).

M'hemmx esperjenza bl-użu ta' vildagliptin fi provi kliniċi f'pazjenti bi klassi funzjonali NYHA IV u għalhekk l-użu mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti.

## Disturbi fil-ġilda

Feriti fil-ġilda, inklużi bżieġaq u ulċeri kienu irrappurtati fit-truf ta' xadini fi studji tossikoloġi mhux kliniċi (ara sezzjoni 5.3). Għalkemm feriti fil-ġilda ma dehrux aktar spissi waqt provi kliniċi, kien hemm esperjenza limitata b'pazjenti li kellhom komplikazzjonijiet tal-ġilda minhabba d-dijabete. Barra minn hekk, kien hemm rapporti ta' bullozi u ta' feriti esflojattivi tal-ġilda wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq. Għalhekk, waqt il-kura ta' pazjenti dijabetiċi, monitoraġġ ta' disturbi fil-ġilda, bħall-bżieġaq 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 jerġa' jinbeda. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'passat ta' pankreatite akuta.

## Ipoglicemija

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

## Sustanzi mhux attivi

Din il-medicina fiha lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Vildagliptin għandu potenzjali baxx għal interazzjonijiet meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali. Peress li vildagliptin mhuwiex sottostrat ta' l-enzima cytochrome P (CYP) 450 u la jinibixxi u l-anqas jinduċi l-enzimi CYP 450, x'aktarx li ma tinteragġixxix ma' sustanzi attivi li huma sottostrati, inibituri jew indutturi ta' dawn l-enzimi.

#### Kombinazzjoni ma' pioglitazone, metformin u glyburide

Riżultati minn studji li saru b'dawn l-antidijabetiċi orali ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi.

#### Digoxin (sottostrat Pgp), warfarin (sottostrat CYP2C9)

Provi kliniċi li saru b'individwi b'saħħithom ma wrew l-ebda interazzjonijiet farmakoniketiċi. Madankollu, dan ma ġiex stabbilit fil-popolazzjoni milquta.

#### Kombinazzjoni ma' amlodipine, ramipril, valsartan jew simvastatin

Studji ta' interazzjonijiet bejn il-medicini f'individwi b'saħħithom saru b'amlodipine, ramipril, valsartan u simvastatin. F'dawn l-istudji, ma dehrux interazzjonijiet farmakokinetiċi li kienu klinikament rilevanti wara li ngħataw ma' vildagliptin.

#### Tehid ma' inibituri-ACE

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

Bħal prodotti mediċinali antidijabetiċi orali oħrajn l-effett ipoglicemiku ta' vildagliptin jista' jitnaqqas b'ċerti sustanzi attivi, inklużi thiazides, kortikosteroidi, prodotti tat-tirojde u simpatomimetiċi.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' vildagliptin waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'dozi għoljin (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju li jista' jkun hemm fuq in-nies, mhux magħruf. Minhabba nuqqas ta' dejta fil-bniedem, Jalra m'għandux jintuza waqt it-tqala.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk Jalra jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fl-annimali wrew li vildagliptin jitneħħa fil-ħalib. Jalra m'għandux jintuza waqt it-treddigh.

#### Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem għal Jalra (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 jaqbadhom sturdament bhala reazzjoni avversa ghandhom jevitaw li jsuqu karozzi jew jhaddmu magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil dwar is-sigurtà

Taghrif dwar is-sigurtà inkiseb minn 3,784 pazjent espost ghal vildagliptin b'doza ta' 50 mg kuljum (darba kuljum) jew 100 mg (50 mg darbtejn kuljum jew 100 mg darba kuljum) fi provi klinici kontrollati li damu mill-anqas 12-il gimgha. Minn dawn, 2,264 pazjent rcievw vildagliptin wahdu u 1,520 pazjent rcievw vildagliptin f'kombinazzjoni ma' prodott medicinali iehor. 2,682 pazjent kienu kkurati b'vildagliptin 100 mg kuljum (50 mg darbtejn kuljum jew 100 mg darba kuljum) u 1,102 pazjent kienu kkurati b'vildagliptin 50 mg darba kuljum.

Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi f'dawn il-provi kienu hfief u momentanji, minghajr ma kienu jehtiegu twaqqif tal-kura. Ma nstabitx assocjazzjoni bejn ir-reazzjonijiet avversi u l-età, razza, tul ta' l-esponiment jew doza ta' kuljum.

Kazijiet rari ta' funzjoni mhux normali tal-fwied (inkluza l-epatite) kienu rappurtati. F'dawn il-kazijiet, il-pazjenti kienu b'mod generali minghajr sintomi u ma kellhomx konsegwenzi klinici u l-funzjoni tal-fwied marret lura ghan-normal wara li twaqqfet il-kura. Minn dejta minn monoterapija kontrollata u provi add-on li damu sa 24 gimgha, l-incidenza ta' ziediet fl-ALT jew AST kienet  $\geq 3$  darbiet ULN (klassifikata bhala prezenti f'mill-anqas 2 kejljet wara xulxin jew fl-ahhar zjara fuq il-kura) kienu 0.2%, 0.3% u 0.2% ghal vildagliptin 50 mg kuljum, vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum u l-kumparaturi kollha, rispettivament. Dawn iz-ziediet fit-transaminases kienu generalment minghajr sintomi, ta' natura li ma javvanzawx u mhux assocjati ma' kolestazi jew suffejra.

Kazijiet rari ta' angjoedema kienu rappurtati b'vildagliptin b'rati simili ghall-dawk bil-kontroll. Proporzjon akbar ta' kazijiet kienu rappurtati meta vildagliptin inghata flimkien ma' inibitur ta' l-enzima li tikkonverti l-angiotensin (inibitur-ACE). Il-parti l-kbira tal-kazijiet kienu hfief fil-qawwa u ghaddew bit-tkomplija tal-kura b'vildagliptin.

##### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Reazzjonijiet avversi rappurtati f'pazjenti li rcievw Jalra fi studji double blind bhala monoterapija u terapija mizjuda huma elenkati hawn taht ghall-kull indikazzjoni bil-klassi ta' l-organi tas-sistema u frekwenza assoluta. 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 maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi ghandhom jitnizzlu skond is-serjeta taghhom. L-effetti li huma l-aktar serji ghandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Meta jittiehed flimkien ma' metformin

**Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti li rċievew Jalra 100 mg kuljum ma' metformin fi studji double-blind (N=208)**

<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Ipoglicemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Komuni	Tregħid
Komuni	Ugħigh ta' ras
Komuni	Strudament
Mhux komuni	Gheja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Komuni	Tqalligh

*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula*

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

Fi studji kliniċi, l-inċidenza ta' l-ipoglicemija kienet komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu vildagliptin 100 mg kuljum f'kombinazzjoni ma' metformin (1%) u mhux komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo + metformin (0.4%). Ma kienx hemm każijiet ta' ipoglicemija severa rrappurtati fil-friegħi ta' vildagliptin.

Fi provi kliniċi, l-piż ma nbidilx mil-linja bazi 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 oħrajn marbuta mas-sigurtà tal-prodott jew xi riskji mhux imbassra meta vildagliptin kien miżjud ma' metformin.

Meta jittiehed flimkien ma' sulphonylurea

**Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti li rċievew Jalra 100 mg kuljum ma' sulphonylurea fi studji double-blind (N=170)**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Rari hafna	Nażofaringite
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Ipoglicemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>	
Komuni	Tregħid
Komuni	Ugħigh ta' ras
Komuni	Strudament
Komuni	Astenja
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Mhux komuni	Stitikezza

*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula*

Fi provi kliniċi bil-kontroll meta vildagliptin 50 mg ingħata ma' sulphonylurea, l-inċidenza globali tat-twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi kienet 0.6% fil-grupp ta' kura b'vildagliptin 50 mg ma' sulphonylurea kontra 0% fil-grupp bil-plaċebo ma' sulphonylurea.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' ipoglicemija meta vildagliptin 50 mg ingħata darba kuljum flimkien ma' glimepiride kienet ta' 1.2% kontra 0.6% għall-plaċebo flimkien ma' glimepiride. L-ebda każijiet ta' ipoglicemija severa ma kienu rrappurtati fil-friegħi b'vildagliptin.

Fi provi kliniċi, il-piż ma nbidilx mil-linja bażi meta vildagliptin 50 mg kien miżjud ma' glimepiride (-0.1 kg u -0.4 kg għal vildagliptin u placebo, rispettivament).

Meta jittiehed flimkien ma' thiazolidinedione

**Tabella 3 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti li rċievew Jalra 100 mg flimkien ma' thiazolidinedione fi studji double-blind (N=158)**

<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Żieda fil-piż
Mhux komuni	Ipoglicemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Mhux komuni	Ugigh ta' ras
Mhux komuni	Astenja
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni	Edema periferali

*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula*

Fi provi kliniċi bil-kontroll meta vildagliptin 100 mg kuljum ingħata ma' thiazolidinedione, ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' twaqqif minhabba reazzjonijiet avversi kemm fil-grupp ta' kura b'vildagliptin 100 mg kuljum flimkien ma' thiazolidinedione jew fil-placebo flimkien ma' thiazolidinedione.

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' ipoglicemija ma kienitx komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu vildagliptin flimkien ma' pioglitazone (0.6%) iżda komuni f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' pioglitazone (1.9%). Ma kienu rrappurtati l-ebda każijiet ta' ipoglicemija severa fil-friegħi b'vildagliptin.

Fl-istudju biż-żieda ta' pioglitazone, il-piż assolut jizdied bil-placebo u b'Jalra 100 mg kuljum kienu 1.4 u 2.7 kg rispettivament.

L-inċidenza ta' edema periferali meta kien miżjud vildagliptin 100 mg kuljum ma' doża massima ta' pioglitazone fl-isfond (45 mg darba kuljum) kienet 7.0%, imqabbla ma' 2.5% għall-pioglitazone fl-isfond waħdu.

Monoterapija

**Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti li rċievew Jalra 100 mg kuljum bhala monoterapija fi studji double-blind (N=1,855)**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Rari hafna	Infezzjoni respiratorja fin-naħa ta' fuq
Rari hafna	Nażofaringite
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Mhux komuni	Ipoglicemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni	Sturdament
Mhux komuni	Ugigh ta' ras
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Mhux komuni	Edema periferali
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Mhux komuni	Stitikezza
<b>Disturbi muskolu-skeltriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Mhux komuni	Artralġja

*Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

Minbarra hekk, fi provi kontrollati b' monoterapija b' vildagliptin, l- incidenza globali ta' dawk li kellhom iwaqqfuh minhabba reazzjonijiet avversi ma kienitx akbar għal pazjenti ikkurati b' vildagliptin b' doži ta' 100 mg kuljum (0.3%) milli għall- placebo (0.6%) jew kumparaturi (0.5%).

Fi studji kontrollati b' monoterapija għat- tqabbil, l- ipoglicemija kienet mhux komuni, irrappurtata f' 0.4% (7 minn 1,855) tal- pazjenti ikkurati b' vildagliptin 100 mg kuljum imqabbla ma' 0.2% (2 minn 1,082) tal- pazjenti ikkurati fil- gruppi bi placebo jew medicina attiva għat- tqabbil, mingħajr ma ġew rappurtati każijiet serji sew severi.

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

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

Kombinazzjoni ma' metformin u xi sulphonylurea

**Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rapportati f' pazjenti li hadu Jalra 50 mg darbtejn kuljum ma' metformin u xi sulphonylurea (N=157)**

<b>Disturbi fil- metabolizmu u n- nutrizzjoni</b>	
Komuni	Ipoglicemija
<b>Disturbi fis- sistema nervuża</b>	
Komuni	Sturdament, roġħda
<b>Disturbi fil- ġilda u fit- tessuti ta' taħt il- ġilda</b>	
Komuni	Iperidrosi
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
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 placebo + metformin + glimepride.

L- incidenza ta' ipoglicemija kienet komuni fiż- żewġ gruppi ta' kura (5.1% għall- grupp ta' vildagliptin + metformin + glimepride kontra 1.9% għall- grupp tal- placebo + 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- placebo).

Kombinazzjoni mal- insulina

**Tabella 6 Reazzjonijiet avversi rapportati f' pazjenti li rċewew Jalra 100 mg kuljum f' kombinazzjoni mal- insulina (bi jew mingħajr metformin) fi studji double blind (N=371)**

<b>Disturbi fil- metabolizmu u n- nutrizzjoni</b>	
Komuni	Tnaqqis taz- zokkor fid- demm
<b>Disturbi fis- sistema nervuża</b>	
Komuni	Uġiġħ ta' ras, sirdat
<b>Disturbi gastro- intestinali</b>	
Komuni	Tqalliġħ, mard ta' rifluss gastro- esofageali
Mhux komuni	Dijarea, gass

### *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula*

Fi provi kliniċi b'kontrolli li fihom intuża vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni mal-insulina, bi jew mingħajr 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-żewġ 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).

### Wara t-tqeghid fis-suq

**Tabella 7 Reazzjonijiet avversi wara t-tqeghid fis-suq**

<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Mhux magħruf	Pankreatite
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Mhux magħruf	Epatite (riversibbli mat-twaqqif tal-prodott mediċinali) Testijiet mhux normali tal-funzjoni tal-fwied (riversibbli mat-twaqqif tal-prodott mediċinali)
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Mhux magħruf	Majalġja
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Mhux magħruf	Urtikarja Leżjonijiet fil-ġilda esfoljattivi u bl-inafjet, inkluż pemphigoid bl-inafjet

### 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Informazzjoni dwar doża eċċessiva b'vildagliptin hija limitata.

### Sintomi

L-informazzjoni dwar x'aktarx li jkun s-sintomi ta' doża eċċessiva inkisbu minn studju dwar it-tolleranza għal doża ta' Jalra miżjuda mogħtija lill-individwi b'saħħithom għal 10 ijiem. B'400 mg, kien hemm tlett każijiet ta' uġiġħ fil-muskoli, u każijiet individwali ta' parasteżija hafifa u mumentanja, deni, edema u żiediet mumentanji fil-livelli ta' lipase. B'600 mg, individwu wiehed kellu edema tas-saqajn u l-idejn, u żiediet tal-kreatinina phosphokinase (CPK), aspartate aminotransferase (AST), proteina reattiva-C (CRP) u livelli ta' mijoglobina. Tlett individwi oħra kellhom edema f'saqajhom, bi parasteżija f'żewġ każijiet. Is-sintomi kollha u l-anormalitajiet tal-laboratorju għadew mingħajr kura wara li l-prodott mediċinali li kien qed jiġi studjat twaqqaf.

### Maniġġar

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat maniġġar ta' support. Vildagliptin ma jistax jitneħħa b'emodijalisi. Madankollu, il-metabolu ta' l-idroliżi ewlieni (LAY 151) jista' jitneħħa b'emodijalisi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, impedituri dipeptidyl peptidase (DPP-4), Kodiċi ATC: A10BH02

Vildagliptin, membru tal-klassi *islet enhancer*, huwa inibitur qawwi u silettiv DPP-4.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

L-ghotja ta' vildagliptin twassal għal impediment mgħaġġel u komplet ta' l-attività DPP-4, li twassal għal livelli endoġeni oġhla ta' waqt is-sawm u wara l-ikel ta' ormoni inkretin GLP-1 (peptidu 1 li jixbah il-glukagon) u GIP (polypeptidu insulinotropiku dipendenti fuq glucose).

#### Effetti farmakodinamiċi

Bis-saħħa taż-żieda li jgħib fil-livelli endoġeni ta' dawn l-ormoni inkretin, vildagliptin itejjeb is-sensittività taċ-ċelluli beta għal glucose, li jwassal għal sekrezzjoni aħjar ta' l-insulina dipendenti mill-glucose. Kura b'vildagliptin 50-100 mg kuljum f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 tejbet b'mod sinifikanti l-markaturi tal-funzjoni taċ-ċelluli beta inkuz HOMA- $\beta$  (Evalwar- $\beta$  tal-Mudell ta' Omejostaži), proporzjon tal-pro-insulina ma' l-insulina u l-kejl ta' kemm juru rispons iċ-ċelluli beta mit-test tat-tolleranza li jiehu ħafna kampjuni. F'individwi mhux dijabetiċi (glicemija normali), vildagliptin ma jikkawżax stimolazzjoni tas-sekrezzjoni ta' l-insulina jew inaqas il-livelli ta' glucose.

Bis-saħħa taż-żieda li jgħib fil-livelli endoġeni GLP-1, vildagliptin itejjeb ukoll is-sensittività taċ-ċelluli alfa għal glucose, li jwassal għal sekrezzjoni ta' glukagon aktar xierqa għal glucose.

It-titjib fiż-żieda tal-proporzjon insulina/glukagon waqt iperglicemija minħabba ż-żiediet fil-livelli ta' ormoni inkretin iwassal għal tnaqqis fil-produzzjoni epatika ta' glucose waqt is-sawm u wara l-ikel, li jwassal għal tnaqqis fil-glicemija.

L-effett magħruf li għandhom żiediet fil-livelli ta' GLP-1 li jittardja t-tbattil ta' l-istonku ma jidhirx waqt il-kura b'vildagliptin.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Aktar minn 15,000 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ħadu sehem fi provi kliniċi double-blind kontrollati bi placebo jew attivi b'kura li damet għaddejja għal aktar minn sentejn. F'dawn l-istudji, vildagliptin ingħata lil aktar minn 9,000 pazjent kuljum b'doži ta' 50 mg darba kuljum, 50 mg darbtejn kuljum jew 100 mg darba kuljum. Aktar minn 5,000 pazjent maskili u aktar minn 4,000 pazjenta femminili ngħataw vildagliptin 50 mg darba kuljum jew 100 mg kuljum. . Aktar minn 1,900 pazjent li kienu qed jirċievu vildagliptin 50 mg darba kuljum jew 100 mg kuljum kellhom  $\geq 65$  sena. F'dawn il-provi, vildagliptin ingħata bħala monoterapija f'pazjenti naive għall-medicina b'dijabete tat-tip 2 jew f'kombinazzjoni f'pazjenti li ma kienux kontrollati b'mod adegwat bi prodotti mediċinali kontra d-dijabete oħrajn.

B'mod ġenerali, vildagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta ngħata bħala monoterapija jew meta ntuża f'kombinazzjoni ma' metformin, sulphonylurea u thiazolidinedione kif imkejjel minn tnaqqis klinikament rilevanti fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi fl-endpoint ta' l-istudju (ara Tabella 8).

Fi provi kliniċi, il-grad ta' tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> b'vildagliptin kien akbar fil-pazjenti li kellhom HbA<sub>1c</sub> oġhla fil-linja bażi.

Fi prova double-blind kontrollata li damet 52-gimgha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) naqqas l-HbA<sub>1c</sub> mil-linja baži b’-1% meta mqabbel ma’ -1.6% għal metformin (miżjud għal 2 g/jum) ma nstabx li ma kienx inferjuri b’mod statistiku. Pazjenti kkurati b’vildagliptin irrappurtaw effetti avversi gastro-intestinali b’incidenza aktar baxxa b’mod sinifikanti kontra dawk ikkurati b’metformin.

Fi prova double-blind kontrollata li damet 24-gimgha, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) kien imqabbel ma’ rosiglitazone (8 mg darba kuljum). Il-medji tat-tnaqqis kienu -1.20% b’vildagliptin u -1.48% b’rosiglitazone f’pazjenti bil-linja baži ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 8.7%. Pazjenti li kienu qed jirċievu rosiglitazone kellhom żieda fil-piż (+1.6 kg) fil-waqt li dawk li kienu qed jirċievu vildagliptin ma kellhomx żieda fil-piż (-0.3 kg). L-incidenza ta’ edema periferali kienet aktar baxxa fil-grupp b’vildagliptin milli fil-grupp b’rosiglitazone (2.1% kontra 4.1% rispettivament).

Waqt prova klinika li damet għaddejja sentejn, vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) tqabbel ma’ gliclazide (sa 320 mg kuljum). Wara sentejn, it-tnaqqis medju ta’ HbA<sub>1c</sub> kien ta’ -0.5% għal vildagliptin u ta’ -0.6% għal gliclazide, mil-linja baži medja ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 8.6%. Il-fatt li juri li l-effett tal-medicina l-għdida huwa ekwivalenti għal dik standard ma nkisibx. Vildagliptin kien assoċjat ma’ anqas każijiet ta’ ipoglicemija (0.7%) milli kien gliclazide (1.7%).

Waqt prova li damet għaddejja 24 gimgha, 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 baži fl-HbA<sub>1c</sub> 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 żieda medja ta’ +1.9 kg fil-piż ta’ pazjenti li kienu qed jingħataw pioglitazone miżjud ma’ metformin meta’ tqabbel ma’ żieda ta’ +0.3 kg f’dawk il-pazjenti li kienu qed jingħataw 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<sub>1c</sub> kienu ta’ -0.4% meta vildagliptin kien miżjud ma’ metformin u ta’ -0.5% meta glimepiride kien miżjud ma’ metformin, mil-linja baži ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 7.3%. Il-bidla fil-piż b’vildagliptin kienet ta’ -0.2 kg kontra +1.6 kg b’glimepiride. L-incidenza 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<sub>1c</sub> kien jixbah il-valuri fil-linja baži fiż-żewġ gruppi ta’ kura u nżammu l-bidliet fil-piż u d-differenzi fl-ipoglicemija.

Waqt prova li damet għaddejja 52 gimgha, 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 baži ta’ 1928 mg kuljum). Wara sena, tnaqqisiet medji ta’ HbA<sub>1c</sub> kienu ta’ -0.81% meta vildagliptin kien miżjud ma’ metformin (linja baži medja ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 8.4%) u ta’ -0.85% meta gliclazide kien miżjud ma’ metformin (linja baži medja ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 8.5%); ma nstabx li kienu inferjuri b’mod statistiku (95% CI -0.11 – 0.20). Il-bidla fil-piż tal-gisem b’vildagliptin kienet ta’ +0.1 kg meta mqabbla maż-żieda fil-piż ta’ +1.4 kg b’gliclazide.

Waqt prova li damet għaddejja 24 gimgha 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<sub>1c</sub> 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 baži ta’ HbA<sub>1c</sub> ta’ 8.6%. It-tnaqqis ta’ HbA<sub>1c</sub> osservat f’pazjenti b’linja baži ≥10.0% kien akbar.

Prova f'ħafna ċentri, *randomised, double blind* u kkontrollata bi placebo li damet għaddejja 24 ġimġha saret biex tistma l-effett tal-kura b'50 mg ta' vildagliptin darba kuljum meta mqabbel ma' placebo f'515-il pazjent b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment moderat tal-kliewi (N=294) jew indeboliment qawwi tal-kliewi (N=221). 68.8% u 80.5% tal-pazjenti b'indeboliment moderat u qawwi tal-kliewi rispettivament ġew ikkurati bl-insulina (doża medja ta' 56 unità u 51.6 unità kuljum rispettivament) fil-linja bażi. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi vildagliptin naqqas l-HbA<sub>1c</sub> b'mod sinifikanti meta tqabbel mal-placebo (differenza ta' -0.53%) mill-medja tal-linja bażi ta' 7.9%. F'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi, vildagliptin naqqas l-HbA<sub>1c</sub> b'mod sinifikanti meta tqabbel mal-placebo (differenza ta' -0.56%) mill-medja tal-linja bażi ta' 7.7%.

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<sub>1c</sub> meta kkomparat ma' placebo. It-tnaqqis medju aġġustat għall-placebo minn linja ta' riferiment medju għal HbA<sub>1c</sub> 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 naqqas b'mod sinifikanti l-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' placebo. Fil-popolazzjoni globali, it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo minn linja ta' riferiment medju għal ta' 8.8% ta' HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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 jieħdu vildagliptin ma esperjenzawx żieda fil-piż (+0.2 kg) waqt li dawk li kienu qed jirċievu placebo esperjenzaw tnaqqis fil-piż (-0.7 kg).

Fi studju ieħor ta' 24 ġimġha fuq pazjenti li għandhom dijabete avvanzata ta' tip 2 mhix adegwatament ikkontrollata bl-insulina (li taġixxi fuq perjodu qasir jew itwal, doża medja tal-insulina ta' 80 IU/jum) it-tnaqqis medju f'HbA<sub>1c</sub> meta vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) kien miżjud mal-insulina kien statistikament oġhla 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%).

Saret prova multiċentrika, randomizzata, *double-blind* li damet għaddejja 52 ġimġha fost pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (klassi I-III funzjonali NYHA) sabiex jitqies l-effett ta' 50 mg vildagliptin darbtejn kuljum (N=128) imqabbel mal-placebo (N=126) fuq il-porzjon imbuttat 'il barra mill-ventrikolu tax-xellug (LVEF). Vildagliptin ma wassalx għal bidla fil-funzjoni tal-ventrikolu tax-xellug jew biex tiggrava s-CHF eżistenti diġà. L-episodji kardjovaskulari aġġudikati kienu kollox ma' kollox ibbilanċjati. Kien hemm aktar episodji kardijaċi fost il-pazjenti ttrattati b'vildagliptin u li kellhom insuffiċjenza tal-qalb bi klassi III NYHA mqabbel mal-placebo. Madanakollu, kien hemm żbilanċi fir-riskju kardjovaskulari fil-linja bażi li jiffavorixxu l-placebo u l-għadd ta' episodji kien baxx, li jipprevjenu konklużjonijiet b'saħħithom. Vildagliptin naqqas b'qawwa l-HbA<sub>1c</sub> mqabbel mal-placebo (differenza ta' 0.6%) mill-medja fil-linja bażi ta' 7.8%. fis-16-il ġimġha. Fis-sottogrupp bi klassi III NYHA, it-tnaqqis tal-HbA<sub>1c</sub> imqabbel mal-placebo kien aktar baxx (differenza ta' 0.3%) imma din il-konklużjoni hi limitata minħabba l-għadd żgħir ta' pazjenti (n=44). L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-popolazzjoni sħiħa kienet ta' 4.7% u ta' 5.6% fil-gruppi mogħtija vildagliptin u placebo, rispettivament.

Twettaq studju multicentriku, każwali u double-blind (VERIFY) li dam ħames snin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 biex jevalwa l-effett ta' terapija kombinata bikrija b'vildagliptin u metformin (N = 998) kontra monoterapija tal-bidu b'metformin skont l-istandard ta' kura segwita b'kombinazzjoni ta' vildagliptin (grupp ta' trattament sekwenzjali) (N = 1,003) f'pazjenti dijanjostikati kmieni b'dijabete tat-tip 2. Ir- reġim kombinat ta' vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum flimkien ma' metformin irriżulta fi tnaqqis relattiv statistikament u klinikament sinifikanti fir-riskju relattiv għal “żmien sal-konferma tal-falliment tat-trattament tal-bidu (valur HbA<sub>1c</sub> ≥7%) kontra monoterapija b'metformin fit-trattament ta' pazjenti li qatt ma ngħataw trattament qabel b'dijabete tat-tip 2 fil-perjodu tal-istudju ta' 5 snin (HR [95% CI]: 0.51 [0.45, 0.58]; p<0.001). L-incidenza tal-falliment tat-trattament tal-bidu (valur HbA<sub>1c</sub> ≥7%) kienet ta' 429 (43.6%) pazjent fil-grupp tat-trattament kombinat u 614-il (62.1%) pazjent fil-grupp tat-trattament sekwenzjali.

#### 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 ġimgħa għal vildagliptin u 49 weeks għas-sustanzi ta' paragun) li wriet li trattament b'vildagliptin ma kienx assoċjat ma' żieda 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' 0.61-1.11)]. MACE seħhew fi 83 minn 9,599 (0.86%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u f'85 minn 7,102 (1.20%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragun. Valutazzjoni ta' kull komponent individwali ta' MACE ma wriet l-ebda żieda fir-riskju (M-H RR simili). Avvenimenti ta' insuffiċjenza tal-qalb (HF - *heart failure*) ikkonfermata definiti bhala HF li teħtieġ dħul l-isptar jew bidu ġdid ta' HF kienu rrappurtati f'41 (0.43%) pazjent ittrattati b'vildagliptin u 32 (0.45%) pazjent ittrattati b'sustanza ta' paragun b'M-H RR ta' 1.08 (CI ta' 95% 0.68-1.70).

**Tabella 8** Rizultati importanti dwar l-effikaċja ta' vildagliptin fi provi b'monoterapija kontrollati bi placebo u fi provi b'terapija ta' kombinazzjoni mizjuda (l-effikaċja ewlenija tal-popolazzjoni ITT)

Studji kontrollati b'monoterapija ta' placebo	Medja ta' HbA <sub>1c</sub> fil-linja bażi (%)	Il-medja tal-bidla mil-linja bażi fl-HbA <sub>1c</sub> (%) ma' ġimgħa 24	Il-bidla aġġustata bil-placebo mill-medja tal-bidla fl-HbA <sub>1c</sub> (%) ma' ġimgħa 24 (95%CI)
Studju 2301: Vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum (N=90)	8.6	-0.8	-0.5* (-0.8, -0.1)
Studju 2384: Vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum (N=79)	8.4	-0.7	-0.7* (-1.1, -0.4)
* p< 0.05 għat-tqabbil kontra placebo			
<b>Studji mizjuda/Kombinazzjoni</b>			
Vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum + metformin (N=143)	8.4	-0.9	-1.1* (-1.4, -0.8)
Vildagliptin 50 mg kuljum + glimepiride (N=132)	8.5	-0.6	-0.6* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum + pioglitazone (N=136)	8.7	-1.0	-0.7* (-0.9, -0.4)
Vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum + metformin + glimepiride (N=152)	8.8	-1.0	-0.8* (-1.0, -0.5)
* p< 0.05 għat-tqabbil kontra placebo + kumparatur			

## Popolazzjoni pedjatrika

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

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara li jittiehed mill-ħalq fi stat ta' sawm, vildagliptin jiġi assorbit malajr bl-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jidhru mal-1.7 sigħat. L-ikel jittardja bi ftit il-ħin biex jintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma għal 2.5 sigħat, iżda ma jibdilx l-esponiment globali (AUC). L-għotja ta' vildagliptin ma' l-ikel wasslet għal tnaqqis fis- $C_{max}$  (19%). Madankollu, id-daqs tal-bidla mhix klinikament sinifikanti, b'hekk Jalra jista' jingħata ma' l-ikel jew mingħajr ikel. Il-biodisponibilità assoluta hija 85%.

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu huwa l-mezz ewlieni ta' l-eliminazzjoni ta' vildagliptin fil-bniedem, li jgħodd għal 69% tad-doża. Il-metabolu maġġuri (LAY 151) huwa inattiv mill-lat farmakoloġiku u huwa l-prodott ta' l-isdroliżi tal-parti cyano, li tgħodd għal 57% tad-doża, segwit mill-prodotti tal-glucuronide (BQS867) u ta' l-idroliżi ta' l-amide (4% tad-doża). Dejta *in vitro* fil-mikrosomi tal-kilwa tal-bniedem jindikaw li il-kilwa tista' tkun wiehed mill-organi ewlenin li jikkontribwixxu għall-idroliżi ta' vildagliptin fil-metabolu ewlieni tiegħu, LAY151. DPP-4 jiehu sehem b'mod parzjali fl-idroliżi ta' vildagliptin skond studji *in vivo* bl-użu ta' firien li għandhom deffċjenza ta' DPP-4. Vildagliptin mhux metabolizzat b'enzimi cytochrome P450 f'ammont li jista' jiġi kwantifikat. B'hekk, it-tneħħija metabolika ta' vildagliptin mhux mistennija li tteffettwa l-medikazzjonijiet li jingħataw miegħu li huma impedituri jew/u indutturi ta' CYP 450. Studji *in vitro* wrew li vildagliptin ma jikkawżax l-impediment/induzzjoni ta' l-enzimi CYP 450. Għalhekk, vildagliptin x'aktarx ma jteffettwax it-tneħħija metabolika ta' medikazzjonijiet li jiġu metabolizzati permezz ta' CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 jew CYP 3A4/5.

### Eliminazzjoni

Wara li [ $^{14}C$ ] vildagliptin jittiehed mill-ħalq, madwar 85% tad-doża kienet eskretata fl-awrina u 15% tad-doża kienet irkuprata fl-ippurġar. L-eskrezzjoni renali ta' vildagliptin mhux mibdul kienet tgħodd għal 23% tad-doża wara li jittiehed mill-ħalq. Wara li jingħata minn ġol-vina f'individwi b'saħħithom, it-tneħħija totali tal-plażma u renali ta' vildagliptin huma 41 u 13 l/h rispettivament. Il-medja tal-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara li jingħata minn ġol-vina hija madwar sagħtejn. Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni wara li jittiehed mill-ħalq hija madwar 3 sigħat.

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Is- $C_{max}$  ta' vildagliptin u l-erja taħt il-kurvi tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma kontra l-ħin (AUC) żdiedet b'mod kważi proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża terapewtika.

## Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

### Sess

Ma dehrux differenzi ta' rilevanza klinika fil-farmakokinetika ta' vildagliptin bejn individwi b'saħħithom maskili u femminili f' medda wiesa' ta' etajiet u indiċi tal-massa tal-gisem (BMI). L-inibizzjoni ta' DPP-4 minn vildagliptin mhix effettwata mis-sess.

### Anzjani

F'individwi anzjani ( $\geq 70$  sena) b'saħħithom, l-esponiment globali ta' vildagliptin (100 mg darba kuljum) żdied b'32%, b'żieda ta' 18% ta' l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma meta mqabbel ma' individwi żgħażaġħ (18-40 sena) b'saħħithom. Dawn il-bidliet, madankollu, mhux meqjusa li huma klinikament rilevanti. L-inibizzjoni ta' DPP-4 minn vildagliptin mhux effettwat mill-età.

### Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' indeboliment fil-funzjoni epatika fuq il-farmakokinetika ta' vildagliptin kienet studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat u sever skond il-punteġġi Child-Pugh (minn 6 għal ħafif sa 12 għal sever) imqabbla ma' individwi b'saħħithom. L-esponiment għal vildagliptin wara doża waħda f'pazjenti b'indeboliment ħafif u moderat kien imnaqqas (20% u 8%, rispettivament), fil-waqt li l-esponiment għal vildagliptin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever kien mizjud b'22%. Il-bidla massima (żieda jew tnaqqis) fl-esponiment għal vildagliptin hija ~30% li mhix meqjusa klinikament rilevanti. Ma kienx hemm korrelazzjoni bejn is-severità tal-mard tal-fwied u l-bidliet fl-esponiment għal vildagliptin.

### Indeboliment renali

Prova *open label* b'ħafna dozi saret biex tistma l-farmakokinetika tad-doża terapewtika l-baxxa ta' vildagliptin (50 mg darba kuljum) f'pazjenti bi gradi varji ta' indeboliment kroniku tal-kliwi ddefinit permezz tat-tneħħija tal-krejinina (ħafif: 50 sa  $<80$  ml/min, moderat: 30 sa  $<50$  ml/min u qawwi:  $<30$  ml/min) meta mqabbla ma' individwi normali f'saħħithom b'ħala kontroll.

L-AUC ta' vildagliptin żdiedet b' medja ta' 1.4, 1.7 u darbtejn aktar f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u qawwi tal-kliwi, rispettivament, meta mqabbel ma' individwi normali f'saħħithom. L-AUC tal-metaboliti LAY151 u BQS867 żdiedet b' medja ta' madwar 1.5, 3 u 7 darbiet aktar f'pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat u qawwi tal-kliwi, rispettivament. Dejta limitata minn pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD) tindika li esponiment għal vildagliptin jixbah lil dak ta' pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi. Il-konċentrazzjonijiet ta' LAY151 kienu madwar darbtejn sa 3 darbiet oghla minn dawk ta' pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi.

Tneħħa biss ammont limitat ta' vildagliptin permezz tad-dijalisi tad-demm (3% f'sessjoni ta' dijalisi tad-demm li damet sejra bejn 3-4 sigħat u li bdiet 4 sigħat wara t-teħid tad-doża).

### Grupp etniku

Dejta limitata tindika li r-razza m'għandiex teffettwa l-farmakokinetika ta' vildagliptin.

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

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

L-akkumulazzjoni ta' makrofagi alveolari li jgħamli r-rawgħa fil-pulmun deher fil-firien u fil-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-darba l-esponiment fil-bniedem).

Sintomi gastro-intestinali, l-aktar ippurgar artab, ippurgar bi żlieġa, dijarea u, b'dozi oghla, demm fl-ippurgar deħru fi klieb. Livell mingħajr effett ma giex stabbilit.

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

Studju dwar il-fertilità u l-ewwel żvilupp ta' l-embriju fil-firien wera li mhemmx tixkil fil-fertilità, hila ta' riproduzzjoni jew l-ewwel żvilupp ta' l-embriju minn vildagliptin. It-tossiċità fuq l-embriju u l-fetu kienet evalwata fil-firien u fil-fniek. Incidenza akbar ta' kustilji mbewqa dehret fil-firien b' mod assoċjat ma' tnaqqis fil-parametri tal-piż tal-ġisem ta' l-omm, b' doża mingħajr effett ta' 75 mg/kg (10-darbiet l-esponiment fil-bniedem). Fil-fniek, tnaqqis fil-piż tal-fetu u bidliet fl-ghadam li jindikaw ittardjar fl-iżvilupp deheru biss fil-preżenza ta' tossiċità severa għall-omm, b' doża mingħajr effett ta' 50 mg/kg (9-darbiet l-esponiment fil-bniedem). Studju ta' qabel u wara t-twelid sar fil-firien. Is-sejbiet deheru biss ma' tossiċità fl-omm b'  $\geq 150$  mg/kg u kienu jinkludu tnaqqis mumentanju fil-piż tal-ġisem u tnaqqis fl-attività motorjali fil-ġenerazzjoni F1.

Studju dwar il-kanċeroġeniċità li dam sentejn sar fuq firien b' doži orali sa 900 mg/kg (madwar 200 darba l-esponiment fil-bniedem bl-ogħla doża rakkomandata). Ma dehrietx żieda fl-incidenza ta' tumuri li kienu ġejjin minn vildagliptin. Studju ieħor dwar il-kanċeroġeniċità sar fi grieden b' doži orali sa' 1,000 mg/kg. Dehret żieda fl-incidenza ta' adenokarċenomi tal-mammarji u haemangiosarcomas 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-incidenza ta' dawn it-tumuri fil-grieden mhiex meqjusa li tirrappreżenta riskju sinifikanti għal bnedmin ibbażat minn-nuqqas ta' ġenotossiċità ta' vildagliptin u l-metabolu ewlieni, il-fatt li t-tumuri seħhew fi speċi waħda biss u l-proporzjonijiet għoljin ta' l-esponimenti sistemici li bihom deheru t-tumuri.

Fi studju tossikoloġiku li dam 13-il ġimgha fuq xadini cynomolgus, leżjonijiet fil-ġilda kienu reġistrati b' doži ta'  $\geq 5$  mg/kg/jum. Dawn seħhew b' modkonsistenti fl-estrematijiet (l-idejn, saqajn, widnejn u d-demb). B' 5 mg/kg/jum (kważi daqs l-esponiment AUC fil-bniedem bid-doża ta' 100 mg), deheru biss b'żieqa. Fiequ minkejja li tkomplet il-kura u ma kienux assoċjati ma' anormalitajiet istopatoloġici. Ġilda li tfarfar, ġilda li titqaxxar, skorċa u selhiet fid-demb bil-bidliet istopatoloġici korrelatati kienu nnutati b' doži ta'  $\geq 20$  mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment AUC fil-bniedem bid-doża ta' 100 mg). Leżjonijiet nekrotici tad-demb deheru b'  $\geq 80$  mg/kg/jum. Leżjonijiet fil-ġilda ma kienux riversibbli fix-xadini kkurati b' 160 mg/kg/jum waqt perijodu ta' rkupru ta' 4 ġimghat.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Lactose, anhydrous  
Cellulose, microcrystalline  
Sodium starch glycolate (type A)  
Magnesium stearate

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) folja

Jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 jew 336 pillola u f'pakketti b'hafna li jkollhom 336 (3 pakketti ta' 112) pilloli.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **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**

EU/1/08/485/001-011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 23 Lulju 2012

## **10. DATA TA' REVIŻJONI 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

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Is-Slovenja

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **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 (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jalra 50 mg pilloli  
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

7 pilloli  
14-il pillola  
28 pillola  
30 pillola  
56 pillola  
60 pillola  
90 pillola  
112-il pillola  
180 pillola  
336 pillola

**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**

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN****11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/08/485/001	7 pilloli
EU/1/08/485/002	14-il pillola
EU/1/08/485/003	28 pillola
EU/1/08/485/004	30 pillola
EU/1/08/485/005	56 pillola
EU/1/08/485/006	60 pillola
EU/1/08/485/007	90 pillola
EU/1/08/485/008	112-il pillola
EU/1/08/485/009	180 pillola
EU/1/08/485/010	336 pillola

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jalra 50 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**

**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jalra 50 mg pilloli  
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

Pakkett b'hafna: 336 (3 pakketti ta' 112) pillola

**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**

Ahžen fil-pakkett oriġinali 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/1/08/485/011      336 pillola (3 pakketti ta' 112)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jalra 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jalra 50 mg pilloli  
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose (ara l-fuljett għal aktar informazzjoni).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Pillola**

112-il pillola. Jagħmel parti minn pakkett b'hafna. M'għandux jinbiegħ separatament

**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**

Aħżen fil-pakkett oriġinali 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/1/08/485/011      336 pillola (3 pakketti ta' 112)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Jalra 50 mg

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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Jalra 50 mg pilloli  
vildagliptin

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

Novartis Europharm Limited

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Jalra 50 mg pilloli vildagliptin

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier 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, 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'inhum Jalra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jalra
3. Kif għandek tiehu Jalra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Jalra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Jalra u għalxiex jintuza

Is-sustanza attiva ta' Jalra, vildagliptin, tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu "antidijabetici orali".

Jalra jintuza biex jikkura pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2. Jintuza meta d-dijabete ma tkunx tista' tiġi kkontrollata bid-dieta u l-eżerċizzju waħidhom. Tgħin biex tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demm. It-tabib tiegħek ser jordnalek Jalra waħdu jew flimkien ma' ċerti medicini oħra kontra d-dijabete li diġa kont qed tiehu, jekk dawn urew li ma kinux effettivi biżżejjed biex jikkontrollaw id-dijabete.

Id-dijabete tat-tip 2 tiżviluppa jekk il-ġisem ma jkunx qed jgħamel biżżejjed insulina jew jekk l-insulina li jkun qed jgħamel il-ġisem ma jkunx qed jaħdem tajjeb kif suppost. Tista' tiżviluppa wkoll jekk il-ġisem ikun qed jgħamel wisq glukagon.

L-insulina hija sustanza li tgħin biex tbaxxi l-livell ta' zokkor fid-demm, l-aktar wara l-ikliet. Glukagon huwa sustanza li tqanqal il-produzzjoni taz-zokkor mill-fwied, li tikkawża żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm. Il-marrara tgħamel dawn iż-żewġ sustanzi.

#### Kif jaħdem Jalra

Jalra jaħdem billi jgħiegħel il-marrara tgħamel aktar insulina u anqas glukagon. Dan jgħin biex ikun kontrollat il-livell ta' zokkor fid-demm. Din il-medicina għet ippruvata li tnaqqas il-livell taz-zokkor fid-demm, li jista' jgħin biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet ikkawżati mid-dijabete tiegħek. Anki jekk issa sejjer tibda medicina għad-dijabete tiegħek, huwa importanti li tkompli issegwi d-dieta u/jew l-eżerċizzju li kien irrikkmandat għalik.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Jalra

### Tihux Jalra:

- jekk inti allergiku għal vildagliptin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku/a għal vildagliptin jew kwalunkwe sustanza oħra ta' Jalra, tiehux din il-medicina u tkellem mat-tabib tiegħek.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu

- jekk għandek dijabete tat-tip 1 (i.e. jekk għismek ma jipproduċix insulina) jew jekk għandek kondizzjoni li tissejjah ketoacidozi diabetika.
- 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' Jalra sabiex jiġi evitat livell baxx ta' glukosju fid-demm [ipoglicemija]).
- jekk għandek mard moderat jew serju tal-kliewi (se jkollok bżonn tiehu doża anqas ta' Jalra).
- jekk qiegħed/qiegħda fuq dijalisi.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk għandek insufficjenza tal-qalb.
- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa.

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

Feriti fil-ġilda bid-dijabete huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabete. Għandek issegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda u tas-saqajn li tingħata mit-tabib jew infermier tiegħek. Għandek ukoll toqgħod attent b'mod partikolari għal bżieġaq jew ulċeri li jitfaċċaw meta tkun qed tiehu Jalra. Jekk dawn isehħu, għandek tikkonsulta mat-tabib tiegħek minnufih.

Test sabiex tiġi stabbilita l-funzjoni tal-fwied tiegħek se ssir qabel ma tibda l-kura b'Jalra, 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.

### Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Jalra fi tfal u adolexxenti mhux rakkomandat.

### Medicini oħra u Jalra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra.

Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun jixtieq jibdillek id-doża tiegħek ta' Jalra jekk qed tiehu medicini oħrajn bħal:

- thiazides jew diuretici oħrajn (imsejha wkoll pilloli tal-awrina)
- kortikosteroidi (generalment użati biex jikkuraw l-infjammazzjoni)
- medicini għat-tirojde
- ċerti medicini li jeffettwaw is-sistema nervuża.

### Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

M'għandekx tuża Jalra waqt it-tqala. Mhux magħruf jekk Jalra jgħaddix mal-halib tas-sider. M'għandekx tuża Galvux jekk qed tredda' jew qed taħseb biex tredda'.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok sturdut meta tkun qed tiehu Jalra, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

### **Jalra fih lactose**

Jalra fih lactose (zokkor tal-ħalib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### **Jalra fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieħu Jalra**

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

### **Kemm għandek tieħu u meta**

L-ammont ta' Jalra li għandhom jieħdu n-nies tvarja skond il-kundizzjoni tagħhom. It-tabib tiegħek se jjer jgħidlek eżattament kemm għandek tieħu pilloli Jalra. Id-doża massima ta' kuljum hija ta' 100 mg.

Id-doża tas-soltu ta' Jalra hija jew:

- 50 mg kuljum li tittiehed bħala doża waħda filgħodu jekk qed tieħu Jalra ma' mediċina oħra li tissejjaħ sulphonylurea.
- 100 mg kuljum li tittiehed bħala 50 mg filgħodu u 50 mg filgħaxija jekk qed tieħu Jalra waħdu, ma' mediċina oħra li tissejjaħ metformin jew xi glitazone, flimkien ma' metformin u xi sulphonylurea, jew mal-insulina.
- 50 mg kuljum filgħodu jekk għandek mard moderat jew qawwi tal-kliewi jew jekk inti għaddej bid-dijalisi.

### **Kif għandek tieħu Jalra**

- Ibla' l-pilloli shaħ bi ftit ilma.

### **Kemm għandek iddum tieħu Jalra**

- Hu Jalra kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Jista' jkollok bżonn tieħu din il-kura fuq perijodu twil ta' żmien.
- It-tabib tiegħek se jjer jimmontora l-kundizzjoni tiegħek sabiex jara li l-kura qed ikollha l-effett mixtieq.

### **Jekk tieħu Jalra aktar milli suppost**

Jekk tieħu wisq pilloli Jalra jew jekk xi hadd iehor ha l-mediċina tiegħek, **tkellem mat-tabib tiegħek mill-ewwel**. Jista' jkun hemm bżonn attenzjoni medika. Jekk ikollok bżonn tara tabib jew tmur l-isptar, hu l-pakkett miegħek.

### **Jekk tinsa tieħu Jalra**

Jekk tinsa tieħu doża ta' din il-mediċina, ħudha malli tiftakar. Imbagħad hu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu. Jekk ikun kważi sar il-ħin tad-doża li jmissek, aqbez id-doża li nsejt. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

### **Jekk tieqaf tieħu Jalra**

Tiqafx tieħu Jalra sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tagħmel hekk. Jekk għandek mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tieħu din il-mediċina, tkellem mat-tabib tiegħek.

#### 4. Effetti sekundarji possibbli

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

##### **Xi sintomi jista' jkollhom bżonn attenzjoni medika immedjata:**

Għandek tiegħaf tiegħu Jalra u tara t-tabib tiegħek immedjatament jekk qed thoss l-effetti sekundarji li ġejjin:

- Anġjoedema (rari: tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1,000): Sintomi jinkludu wiċċ, ilsien jew griżem minfuħin, tbatija biex tibla', tbatija biex tiegħu n-nifs, raxx jew horriqija li titfaċċa f'daqqa, li tista' tindika reazzjoni msejja "anġjoedema".
- Mard tal-fwied (epatite) (rari). Sintomi jinkludu ġilda u għajnejn sofor, tqalligħ, telf ta' l-aptit jew awrina skura, li jista' jindika mard tal-fwied (epatite).
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (frekwenza mhux magħrufa): Sintomi jinkludu uġigħ sever u persistenti fl-addome (iż-żona tal-istonku), li jista' jilhaq lil dahrek, kif ukoll dardir u rimettar.

##### **Effetti sekundarji oħrajn**

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekundarji waqt li kienu qed jieħdu Jalra u metformin:

- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): Tregħid, uġigħ ta' ras, sturdament, tqalligħ, zokkor fid-demm baxx
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): Gheja

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekundarji waqt li kienu qed jieħdu Jalra u sulphonylurea:

- Komuni: Tregħid, uġigħ ta' ras, sturdament, dgħjufija, zokkor fid-demm baxx
- Mhux komuni: Stitikezza
- Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000): Griżem misluħin, imnieher inixxi

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekundarji waqt li kienu qed jieħdu Jalra u glitazone:

- Komuni: Żieda fil-piż, nefha ta' l-idejn, għaksa jew saqajn (edema)
- Mhux komuni: Uġigħ ta' ras, dgħjufija, zokkor fid-demm baxx

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin meta ħadu Jalra waħdu:

- Komuni: Sturdament
- Mhux komuni: Uġigħ ta' ras, stitikezza, idejn, għaksa jew saqajn minfuħin (edema), uġigħ fil-gogi, zokkor fid-demm baxx
- Rari hafna: Griżem misluħin, imnieher inixxi, deni

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Jalra, metformin u sulphonylurea:

- Komuni: Sturdament, roġħda, dgħjufija, glukosju baxx fid-demm, għaraq eċċessiv

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekundarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Jalra u l-insulina (flimkien ma' metformin jew mingħajru):

- Komuni: Uġigħ ta' ras, sirdat, dardir (thossok ma tiflaħx), glukosju baxx fid-demm, uġigħ fl-istonku
- Mhux komuni: Dijarea, gass

Minn mindu dan il-prodott iddahhal 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, uġigħ fil-muskoli

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Jalra**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina 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 gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tuża l-ebda pakkett ta' Jalra li jkun danneggjat jew li juri sinjali ta' tbabis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Jalra**

- Is-sustanza attiva hi vildagliptin.  
Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin.
- Is-sustanzi l-oħra huma lactose anhydrous, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (tip A) u magnesium stearat

### **Kif jidher Jalra u l-kontenut tal-pakkett**

Jalra 50 mg pilloli huma tondi, bojod jagħtu fl-isfar ċar u ċatti, b'"NVR" fuq naħa u "FB" fuq l-oħra.

Jalra 50 mg pilloli jiġu f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 jew 336 pillola u f'pakketti b'ħafna li fihom 3 kartuni, li kull waħda minnhom fiha 112-il pilloli.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkunu mqegħda fis-suq f'pajjiżek.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

### **Manifattur**

Lek d.d.  
Verovskova ulica 57  
Ljubljana 1526  
Is-Slovenja

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

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 Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
WIN MEDICA ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 74 88 821

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

Bialport-Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 22 986 61 00

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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