

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jalra 50 mg comprimate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză (anhidă) 47,82 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat.

Comprimat rotund (diametru 8 mm), cu fețe plate și margini rotunjite, de culoare albă spre gălbui deschis. Una din fețe este inscripționată cu „NVR” și cealaltă față cu „FB”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Vildagliptin este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la adulți:

În monoterapie

- la pacienți cu control inadecvat numai prin regim alimentar și exerciții și pentru care metformina nu este recomandată datorită contraindicațiilor sau intoleranței.

Ca tratament oral dublu, în asociere cu

- metformină, la pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de metformină în monoterapie,
- o sulfoniluree, la pacienții cu control glicemic insuficient în pofida administrării dozei maxime tolerate de sulfoniluree și pentru care tratamentul cu metformină este nerecomandabil din cauza contraindicațiilor sau intoleranței,
- o tiazolidindionă, la pacienții cu control glicemic insuficient și la care este indicată utilizarea unei tiazolidindione.

Ca tratament oral triplu, în asociere cu

- o sulfoniluree și metformină când exercițiile fizice împreună cu tratamentul dual cu aceste medicamente nu asigură un control glicemic adecvat.

Vildagliptin este, de asemenea, indicată pentru administrarea în asociere cu insulină (cu sau fără metformină) când regimul alimentar și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Adulți

Când se utilizează în monoterapie, în asociere cu metformină, în combinație cu tiazolidindionă, în combinație cu metformină și o sulfoniluree sau în combinație cu insulină (cu sau fără metformină), doza zilnică recomandată de vildagliptin este de 100 mg, administrată ca o doză de 50 mg dimineața și o doză de 50 mg seara.

Când se utilizează în dublă asociere cu o sulfoniluree, doza recomandată de vildagliptin este de 50 mg administrată o dată pe zi dimineața. La această populație de pacienți, doza zilnică de vildagliptin de 100 mg nu s-a dovedit mai eficace decât doza de vildagliptin de 50 mg administrată o dată pe zi.

Atunci când se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu se recomandă doze mai mari de 100 mg.

În cazul în care se omite o doză de Jalra, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea vildagliptinei ca tratament oral triplu în asociere cu metformină și o tiazolidindionă.

#### Informații suplimentare privind populațiile speciale

##### *Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. (vezi și pct. 5.1 și 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei  $\geq 50$  ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Jalra este de 50 mg administrată o dată pe zi (vezi și pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Jalra nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST)  $> 3x$  limita superioară a valorii normale (LSVN) (vezi și pct. 4.4 și 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Jalra nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani). Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi și pct. 5.1).

### Mod de administrare

#### Administrare orală

Jalra poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi și pct. 5.2).

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generalități

Jalra nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină. Jalra nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Insuficiență renală

Există experiență limitată în rândul pacienților cu BRST care efectuează hemodializă. Prin urmare, Jalra trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

### Insuficiență hepatică

Jalra nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică, inclusiv la pacienții cu valori pre-tratament ale ALT sau AST > 3x LSVN (vezi și pct. 4.2 și 5.2).

### Monitorizarea enzimelor hepatice

Au fost raportate rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și valorile testelor funcției hepatice au revenit la normal după întreruperea tratamentului. Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte de inițierea tratamentului cu Jalra pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Jalra funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Pacienții care dezvoltă valori crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați printr-o a doua evaluare a funcției hepatice pentru a confirma rezultatul și trebuie urmăriți ulterior prin teste frecvente ale funcției hepatice până la revenirea la normal a valorii(lor) crescute. În cazul în care persistă o creștere a valorilor AST sau ALT de 3x LSVN sau mai mare, se recomandă întreruperea tratamentului cu Jalra.

Pacienții care dezvoltă icter sau alte semne sugestive de disfuncție hepatică trebuie să întrerupă administrarea Jalra.

După renunțarea la tratamentul cu Jalra și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Jalra nu trebuie reinițiat.

### Insuficiență cardiacă

Un studiu clinic cu vildagliptin la pacienți din cadrul New York Heart Association (NYHA), cu clasa funcțională I-III, a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea insuficienței cardiace congestive preexistente (ICC) comparativ cu placebo. Experiența clinică la pacienții cu clasa funcțională NYHA III tratați cu vildagliptin este încă limitată, iar rezultatele sunt neconcludente (vezi pct. 5.1).

Nu există experiență privind utilizarea vildagliptin în cadrul studiilor clinice la pacienți cu clasa funcțională NYHA IV și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acești pacienți.

### Boli cutanate

În cadrul studiilor non-clinice toxicologice, la nivelul extremităților maimuțelor, s-a raportat apariția de leziuni cutanate, incluzând pustule și ulceratii (vezi pct. 5.3). Deși nu a fost observată o incidență crescută a leziunilor cutanate în studiile clinice, există experiență limitată la pacienții cu complicații cutanate diabetice. Cu toate acestea, au existat raportări după punerea pe piață privind apariția leziunilor cutanate buloase și exfoliative. Astfel, în conduita de îngrijire a pacientului cu diabet zaharat, se recomandă menținerea monitorizării bolilor cutanate, cum sunt pustulele sau ulceratia.

## Pancreatită acută

Administrarea vildagliptin a fost asociată cu riscul apariției pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute.

Dacă se suspectează pancreatita, tratamentul cu vildagliptin trebuie întrerupt; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, tratamentul cu vildagliptin nu trebuie reluat. Trebuie acordată atenție pacienților cu antecedente de pancreatită acută.

## Hipoglicemie

Se cunoaște că administrarea de sulfoniluree cauzează hipoglicemie. La pacienții cărora li se administrează vildagliptin în asociere cu o sulfoniluree poate exista riscul apariției hipoglicemiei. Prin urmare, poate fi avută în vedere o doză mai mică de sulfoniluree pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

## Excipienți

Comprimatele conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Vildagliptin are un potențial mic de interacțiuni cu medicamentele administrate concomitent. Deoarece vildagliptin nu este un substrat enzimatic al citocromului P (CYP) 450 și nu inhibă sau induce enzimele CYP 450, nu este probabilă interacțiunea acestuia cu substanțe active care sunt substraturi, inhibitori sau inductori ai acestor enzime.

### Asocierea cu pioglitazonă, metformină și gliburidă

Rezultatele studiilor efectuate asupra acestor antidiabetice cu administrare orală nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic.

### Digoxină (substrat Pgp), warfarină (substrat CYP2C9)

Studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși nu au indicat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, acest lucru nu a fost stabilit în rândul populației țintă.

### Asocierea cu amlodipină, ramipril, valsartan sau simvastatină

La subiecți sănătoși, au fost efectuate studii privind interacțiunile cu alte medicamente, cu amlodipină, ramipril, valsartan și simvastatină. În aceste studii, nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în urma administrării concomitente cu vildagliptin.

### Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA

Poate apărea un risc crescut de apariție a angioedemului la pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.8).

Similar altor medicamente antidiabetice cu administrare orală, efectul hipoglicemic al vildagliptin poate fi redus de anumite substanțe active, incluzând tiazide, corticosteroizi, produși tiroidieni și simpaticomimetice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea vildagliptin la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. Datorită lipsei de date la om, Jalra nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă vildagliptin se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat excreția vildagliptin în lapte. Jalra nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Jalra privind efectul asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții care prezintă amețelă, ca reacție adversă, trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Datele privind siguranța au fost obținute de la un total de 3784 pacienți expuși la vildagliptin în doză zilnică de 50 mg (o dată pe zi) sau de 100 mg (50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi), în studii controlate cu o durată de minim 12 săptămâni. Din acești pacienți, la 2264 pacienți s-a administrat vildagliptin ca monoterapie și la 1520 pacienți s-a administrat vildagliptin în asociere cu un alt medicament. 2682 pacienți au fost tratați cu vildagliptin 100 mg zilnic (fie 50 mg de două ori pe zi, fie 100 mg o dată pe zi) și 1102 pacienți au fost tratați cu vildagliptin 50 mg o dată pe zi.

Majoritatea reacțiilor adverse în cadrul acestor studii au fost ușoare și trecătoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Nu s-a constatat nicio asociere între reacțiile adverse și vârstă, etnie, durata de expunere sau doza zilnică.

S-au raportat rare cazuri de disfuncție hepatică (inclusiv hepatită). În aceste cazuri, pacienții au fost, în general, asimptomatici, fără sechele clinice și funcția hepatică a revenit la normal după întreruperea tratamentului. În datele din studiile de monoterapie controlată și terapie adăugată cu durata de până la 24 săptămâni, incidența creșterii valorii ALT sau AST  $\geq 3 \times$  LSVN (clasificată ca prezentă la cel puțin 2 măsurători succesive sau la vizita finală din timpul tratamentului) a fost 0,2%, 0,3% și 0,2% pentru vildagliptin 50 mg o dată pe zi, vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, respectiv toți comparatorii. Aceste creșteri ale valorilor transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, non-progresive ca natură și neasociate cu colestază sau icter.

S-au raportat cazuri rare de edem angioneurotic pentru vildagliptin, într-un procent similar cu medicamentele de control. S-a raportat un procent mai mare de cazuri atunci când vildagliptinul s-a administrat în asociere cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA). Majoritatea evenimentelor au fost ușoare în severitate și au dispărut prin continuarea tratamentului cu vildagliptin.

## Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra în cadrul studiilor dublu-orb în monoterapie și tratament adjuvant sunt enumerate mai jos, pentru fiecare indicație, pe clase de aparate, sisteme și organe și după frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

### Asocierea cu metformină

**Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 100 mg zilnic în asociere cu metformină în cadrul studiilor dublu-orb (N=208)**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Oboseală
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață

### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptin 100 mg zilnic + metformină, nu s-a raportat întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse nici în grupul de tratament cu vildagliptin 100 mg zilnic + metformină, nici în grupul de tratament placebo + metformină.

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost frecventă la pacienții tratați cu vildagliptin 100 mg zilnic administrat în asociere cu metformină (1%) și mai puțin frecventă la pacienții cărora li s-a administrat placebo + metformină (0,4%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptin.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a adăugat vildagliptin 100 mg zilnic la metformină (+0,2 kg și -1,0 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durată de peste 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute când administrarea de vildagliptin s-a adăugat administrării de metformină.

Asocierea cu o sulfoniluree

**Tabelul 2 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 50 mg în asociere cu o sulfoniluree în cadrul studiilor dublu-orb (N=170)**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte rare	Nazofaringită
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Tremor
Frecvente	Cefalee
Frecvente	Amețeală
Frecvente	Astenie
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Constipație

*Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapie asociată vildagliptin 50 mg + o sulfoniluree, incidența totală a ieșirilor din studii datorate reacțiilor adverse a fost 0,6% în grupul de tratament cu vildagliptin 50 mg + sulfoniluree, comparativ cu 0% în grupul de tratament cu placebo + sulfoniluree.

În studiile clinice, atunci când s-a adăugat vildagliptin 50 mg o dată pe zi la glimepiridă, incidența hipoglicemiei a fost 1,2%, comparativ cu 0,6% pentru placebo + glimepirid. Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptin.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a adăugat vildagliptin 50 mg zilnic la glimepiridă (-0,1 kg și -0,4 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

Asocierea cu o tiazolidindionă

**Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 100 mg zilnic în asociere cu o tiazolidindionă în cadrul studiilor dublu-orb (N=158)**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Luare în greutate
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Mai puțin frecvente	Cefalee
Mai puțin frecvente	Astenie
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	Edem periferic

*Descrierea reacțiilor adverse selectate*

În studiile clinice controlate efectuate cu terapia asociată vildagliptin 100 mg zilnic + o tiazolidindionă, nu s-au raportat ieșiri din studii datorate reacțiilor adverse nici în grupul de tratament vildagliptin 100 mg zilnic + tiazolidindionă, nici în grupul de tratament placebo + tiazolidindionă.

În studiile clinice, incidența hipoglicemiei a fost mai puțin frecventă la pacienții tratați cu vildagliptin + pioglitazonă (0,6%), dar frecventă la pacienții tratați cu placebo + pioglitazonă (1,9%). Nu s-au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupurile tratate cu vildagliptin.

În studiul adjuvant efectuat cu pioglitazonă, creșterile absolute ale greutății pentru placebo și Jalra 100 mg zilnic au fost de 1,4, respectiv de 2,7 kg.



Incidența edemului periferic atunci când s-a adăugat vildagliptin 100 mg zilnic la doza maximă de fond de pioglitazonă (45 mg o dată pe zi) a fost 7,0%, comparativ cu 2,5% pentru tratamentul de fond cu pioglitazonă în monoterapie.

#### Monoterapie

**Tabelul 4 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 100 mg zilnic în monoterapie în cadrul studiilor dublu-orb (N=1855)**

<b>Infecții și infestări</b>	
Foarte rare	Infecție a căilor respiratorii superioare
Foarte rare	Nazofaringită
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Mai puțin frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Amețeală
Mai puțin frecvente	Cefalee
<b>Tulburări vasculare</b>	
Mai puțin frecvente	Edem periferic
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Mai puțin frecvente	Constipație
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente	Artralgie

#### *Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Suplimentar, în studiile controlate efectuate cu vildagliptin în monoterapie, incidența totală a ieșirilor datorită reacțiilor adverse nu a fost mai mare la pacienții tratați cu vildagliptin în doze de 100 mg zilnic (0,3%), comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (0,6%) sau comparatori (0,5%).

În cadrul studiilor controlate comparative efectuate cu tratament în monoterapie, hipoglicemia a fost mai puțin frecventă, raportată la 0,4% (7 din 1855) din pacienții tratați cu vildagliptin 100 mg zilnic, față de 0,2% (2 din 1082) din pacienții aflați în grupurile tratate cu un comparator activ sau placebo, fără a se semnala evenimente grave sau severe.

În studiile clinice, nu s-a modificat greutatea față de valoarea inițială atunci când s-a administrat vildagliptin 100 mg zilnic în monoterapie (-0,3 kg și -1,3 kg pentru vildagliptin, respectiv placebo).

Studiile clinice cu durata de până la 2 ani nu au evidențiat semnale suplimentare privind siguranța sau riscuri neprevăzute la administrarea de vildagliptin în monoterapie.

#### Asocierea cu metformină și o sulfoniluree

**Tabelul 5 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 50 mg de două ori pe zi în asociere cu metformină și o sulfoniluree (N=157)**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Hipoglicemie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Amețeli, tremor
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Frecvente	Hiperhidroză
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	Astenie

#### *Descrierea anumitor reacții adverse*

Nu au existat pacienți care să se fi retras din cadrul studiului din cauza reacțiilor adverse raportate în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptin + metformină + glimepiridă comparativ cu 0,6% în cadrul grupului în care s-a utilizat tratament cu placebo + metformină + glimepiridă.

Incidența hipoglicemiei a fost frecventă în ambele grupuri de tratament (5,1% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptin + metformină + glimepiridă comparativ cu 1,9% pentru grupul în care s-a utilizat placebo + metformină + glimepiridă). A fost raportat un eveniment hipoglicemic sever în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptin.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptin și -0,1 kg în grupul în care s-a utilizat placebo).

#### Asocierea cu insulină

**Tabelul 6 Reacții adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Jalra 100 mg zilnic în asociere cu insulină (cu sau fără metformină) în cadrul unor studii dublu-orb (N=371)**

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Frecvente	Concentrație scăzută de glucoză în sânge
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente	Cefalee, frisoane
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente	Greață, boală de reflux gastro-esofagian
Mai puțin frecvente	Diaree, flatulență

#### *Descrierea anumitor reacții adverse*

În cadrul studiilor clinice controlate în care s-a utilizat vildagliptin 50 mg de două ori pe zi în asociere cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, incidența totală a retragerilor din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,3% în cadrul grupului în care s-a administrat tratament cu vildagliptin și nu au existat retrageri în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo.

Incidența hipoglicemiei a fost similară în ambele grupuri de tratament (14,0% pentru grupul în care s-a administrat vildagliptin comparativ cu 16,4% pentru grupul în care s-a utilizat placebo). Doi pacienți au raportat evenimente hipoglicemice severe în grupul în cadrul căruia s-a administrat vildagliptin și șase pacienți în grupul în care s-a utilizat placebo.

La finalul studiului, efectul asupra greutateii corporale medii a fost neutru (+0,6 kg modificare față de valoarea inițială în cadrul grupului în care s-a administrat vildagliptin și fără modificare a greutateii corporale în cadrul grupului în care s-a utilizat placebo).

**Tabelul 7 Reacții adverse de după punerea pe piață a medicamentului**

<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Cu frecvență necunoscută	Pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Cu frecvență necunoscută	Hepatită (reversibilă la oprirea administrării medicamentului) Rezultate anormale ale valorilor funcției hepatice (reversibile la oprirea administrării medicamentului)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Cu frecvență necunoscută	Mialgie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Cu frecvență necunoscută	Urticarie Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

Informațiile privind supradozajul cu vildagliptin sunt limitate.

##### Simptome

Informațiile privind simptomele probabile ale supradozajului au fost preluate dintr-un studiu de tolerabilitate la doze crescute realizat la subiecți sănătoși cărora li s-a administrat Jalra timp de 10 zile. La doze de 400 mg, au existat trei cazuri de dureri musculare și cazuri individuale de parestezie ușoară și trecătoare, febră, edem și o creștere temporară a valorilor lipazei. La doze de 600 mg, un subiect a prezentat edem la picioare și mâini și creșteri ale valorilor creatin-fosfokinazei (CPK), aspartat-aminotransferazei (AST), proteinei C-reactive (PCR) și ale valorilor mioglobinei. Alți trei subiecți au prezentat edem la nivelul picioarelor, cu parestezie în două cazuri. Toate simptomele și valorile anormale ale analizelor de laborator au dispărut fără tratament după întreruperea medicamentului din cadrul studiului.

##### Tratament

În cazul unui supradozaj se recomandă tratament de susținere. Vildagliptin nu poate fi eliminat prin hemodializă. Cu toate acestea, principalul metabolit rezultat prin hidroliză (LAY 151) poate fi eliminat prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului, inhibitori ai dipeptidil-peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH02

Vildagliptin, membru al clasei de potențatori ai celulelor insulare, este un inhibitor puternic și selectiv al DPP-4.

#### Mecanism de acțiune

Administrarea de vildagliptin conduce la o inhibare rapidă și completă a activității DPP-4, determinând valori endogene crescute *à jeun* și postprandiale ale hormonilor de tip incretin GLP-1 („glucagon-like peptide 1”, peptidă de tipul glucagonului 1) și GIP („glucose-dependent insulinotropic polypeptide”, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză).

#### Efecte farmacodinamice

Prin creșterea valorilor endogene ale acestor hormoni de tip incretin, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor beta la glucoză, conducând la o secreție îmbunătățită de insulină dependentă de glucoză. Tratamentul cu vildagliptin 50-100 mg zilnic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 a îmbunătățit semnificativ marker-ii funcției celulelor beta, incluzând HOMA- $\beta$  („Homeostasis Model Assessment- $\beta$ ”, Modelul  $\beta$  de evaluare a homeostaziei), raportul dintre proinsulină și insulină și determinările responsivității celulelor beta în urma efectuării testului de toleranță orală cu determinări frecvente. La persoanele non-diabetice (cu valori glicemice normale), vildagliptin nu stimulează secreția de insulină și nu reduce valorile glucozei.

Prin creșterea valorilor endogene de GLP-1, vildagliptin crește sensibilitatea celulelor alfa la glucoză, determinând o mai mare secreție de glucagon adecvată glucozei.

Creșterea îmbunătățită a raportului insulină/glucagon în timpul hiperglicemiei datorită valorilor crescute ale hormonilor de tip incretin determină o scădere a producerii de glucoză hepatică *à jeun* și postprandiale, conducând la o valoare redusă a glicemiei.

În timpul tratamentului cu vildagliptin nu se observă efectul cunoscut de întârziere a golirii conținutului gastric determinat de valorile crescute de GLP-1.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Peste 15000 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au participat la studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo sau tratament activ, cu o durată de tratament de peste 2 ani. În cadrul acestor studii, vildagliptin a fost administrat unui număr de peste 9000 de pacienți în doze zilnice de 50 mg o dată pe zi, 50 mg de două ori pe zi sau 100 mg o dată pe zi. Peste 5000 de pacienți bărbați și peste 4000 de femei li s-a administrat vildagliptin 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic. Peste 1900 de pacienți cărora li s-a administrat vildagliptin 50 mg o dată pe zi sau 100 mg zilnic au avut vârsta  $\geq 65$  de ani. În cadrul acestor studii, vildagliptin a fost administrat ca monoterapie la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care nu mai utilizaseră medicamente sau în asociere la pacienți cu diabet necontrolat în mod adecvat de alte medicamente antidiabetice.

În general, vildagliptin a ameliorat controlul glicemic când a fost administrat ca monoterapie sau când a fost utilizat în asociere cu metformină, o sulfoniluree și o tiazolidindionă, fapt demonstrat de reducerile relevante din punct de vedere clinic ale HbA<sub>1c</sub> la sfârșitul studiului față de valoarea inițială (vezi tabelul 8).

În studiile clinice, gradul de reducere al HbA<sub>1c</sub> datorat vildagliptinului a fost mai mare la pacienții cu valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> mai mare.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durată de 52 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a redus valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> cu -1% față de -1,6% în cazul metforminei (stabilită treptat la 2 g pe zi) neobținându-se non-inferioritatea statistică. Pacienții tratați cu vildagliptin au raportat incidențe semnificativ mai mici ale reacțiilor adverse gastro-intestinale, comparativ cu cei tratați cu metformină.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durată de 24 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu rosiglitazonă (8 mg o dată pe zi). Reducerile medii au fost de -1,20% pentru vildagliptin și de -1,48% pentru rosiglitazonă la pacienții cu o valoare medie inițială a HbA<sub>1c</sub> de 8,7%. Pacienții tratați cu rosiglitazonă au prezentat o creștere medie în greutate (+1,6 kg), în timp ce pacienții tratați cu vildagliptin nu au prezentat creșteri în greutate (-0,3 kg). Incidența edemului periferic a fost mai mică în grupul tratat cu vildagliptin, comparativ cu grupul tratat cu rosiglitazonă (2,1% comparativ cu, respectiv 4,1%).

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, administrarea de vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparată cu administrarea de gliclazidă (până la 320 mg/zi). După doi ani, reducerea medie a valorii HbA<sub>1c</sub> a fost de -0,5% pentru vildagliptin și 0,6% pentru gliclazidă față de valoarea medie inițială HbA<sub>1c</sub> de 8,6%. Nu s-a atins non-inferioritate statistică. Vildagliptin a fost asociat cu mai puține evenimente hipoglicemice (0,7%) decât gliclazida (1,7%).

Într-un studiu de 24 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu pioglitazonă (30 mg o dată pe zi) la pacienți insuficient controlați cu tratamentul cu metformină (doza zilnică medie: 2020 mg). La pacienții cu valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> de 8,4%, reducerile medii ale HbA<sub>1c</sub> au fost de -0,9% cu vildagliptin adăugat la metformină și de -1,0% cu pioglitazonă adăugată la metformină. S-a observat o creștere medie a greutatei de +1,9 kg la pacienții care au primit pioglitazonă adăugată la metformină comparativ cu +0,3 kg la pacienții care au primit vildagliptin adăugat la metformină.

Într-un studiu clinic cu durată de 2 ani, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu glimepiridă (până la 6 mg/zi - doza medie la 2 ani: 4,6 mg) la pacienți tratați cu metformină (doza zilnică medie: 1894 mg). După 1 an, reducerile medii ale HbA<sub>1c</sub> au fost de -0,4% cu vildagliptin administrat suplimentar metforminei și de -0,5% cu glimepiridă administrată suplimentar metforminei, față de o valoare inițială de HbA<sub>1c</sub> 7,3%. Modificările de greutate au fost de -0,2 kg la administrarea de vildagliptin comparativ cu +1,6 kg la administrarea de glimepiridă. Incidența hipoglicemiei a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu vildagliptin (1,7%) comparativ cu grupul tratat cu glimepiridă (16,2%). La sfârșitul studiului (2 ani), valoarea HbA<sub>1c</sub> a fost similară valorilor inițiale în ambele grupuri de tratament, dar modificările privind greutatea și hipoglicemia au fost menținute.

În cadrul unui studiu clinic cu durată de 52 de săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a fost comparat cu gliclazidă (doză medie zilnică: 229,5 mg) la pacienți controlați neadecvat cu metformină (doză inițială de metformină 1928 mg/zi). După un an, reducerile medii ale HbA<sub>1c</sub> au fost de -0,81% în cazul vildagliptin adăugat tratamentului cu metformină (valoarea HbA<sub>1c</sub> la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA<sub>1c</sub> la începutul tratamentului 8,5%); s-a obținut non-inferioritate statistică (95% ÎI -0,11 – 0,20). Modificările de greutate au fost de +0,1 kg în cazul administrării de vildagliptin, comparativ cu modificările de greutate de +1,4 kg în cazul administrării de gliclazidă.

În cadrul unui studiu clinic cu durată de 24 de săptămâni, a fost evaluată eficacitatea administrării în combinație de doze fixe de vildagliptin și metformină (doze crescute treptat la 50 mg/500 mg de două ori pe zi sau 50 mg/1000 mg de două ori pe zi) ca tratament inițial la pacienții neexpuși la medicament. Combinația vildagliptin/metformină 50 mg/1000 mg de două ori pe zi a scăzut valoarea HbA<sub>1c</sub> cu -1,82%, combinația vildagliptin/metformină 50 mg/500 mg de două ori pe zi a scăzut cu -1,61%, metformină 1000 mg de două ori pe zi cu -1,36% și vildagliptin 50 mg de două ori pe zi a

scăzut cu -1,09% față de valoarea medie a HbA<sub>1c</sub> de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA<sub>1c</sub> observată la pacienți cu o valoare inițială  $\geq 10,0\%$  a fost mai mare.

A fost efectuat un studiu clinic, multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 24 de săptămâni pentru a evalua efectul tratamentului cu vildagliptin 50 mg administrat o dată pe zi comparativ cu placebo, la 515 pacienți cu diabet zaharat de tip II și insuficiență renală moderată (N=294) sau insuficiență renală severă (N=221). 68,8%, respectiv 80,5% dintre pacienții cu insuficiență renală moderată și severă au fost tratați cu insulină (doza medie zilnică de 56 unități, respectiv 51,6 unități) la momentul inițial. La pacienții cu insuficiență renală moderată, vildagliptin a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo (diferență de -0,53%) față de valoarea inițială de 7,9%. La pacienții cu insuficiență renală severă, vildagliptin a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo (diferență -0,56%) față de valoarea inițială de 7,7%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 318 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu metformină ( $\geq 1500$  mg zilnic) și glimepiridă ( $\geq 4$  mg zilnic). Vildagliptin administrat în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> de 8,8% a fost de -0,76%.

A fost efectuat un studiu cu durata de 24 de săptămâni, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, la 449 pacienți pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) în asociere cu o doză dublă de insulină bazală sau premixată (doza zilnică medie 41 unități), cu administrarea concomitentă de metformină (N=276) sau fără administrarea concomitentă de metformină (N=173). Vildagliptin administrat în asociere cu insulină a redus semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> de 8,8% a fost de -0,72%. În cadrul subgrupurilor tratate cu insulină, cu sau fără administrarea concomitentă de metformină, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> a fost de -0,63%, respectiv -0,84%. Incidența hipoglicemiei la populația generală a fost de 8,4% și 7,2% în grupele în care s-a administrat vildagliptin, respectiv placebo. Pacienții cărora li s-a administrat vildagliptin nu au prezentat luare în greutate (+0,2 kg) în timp ce pacienții la care s-a utilizat placebo au prezentat scădere în greutate (-0,7 kg).

În cadrul unui alt studiu cu durata de 24 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 mai avansat, necontrolat în mod corespunzător cu insulină (cu acțiuni de scurtă și lungă durată, doza medie zilnică de insulină 80 UI/zi), scăderea medie a HbA<sub>1c</sub> când s-a adăugat vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) la insulină a fost statistic semnificativ mai mare la administrarea de placebo plus insulină (0,5% comparativ cu 0,2%). Incidența hipoglicemiei a fost mai redusă în grupul în care s-a administrat vildagliptin decât în cea în care s-a utilizat placebo (22,9% comparativ cu 29,6%).

Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu durata de 52 săptămâni, a fost efectuat la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă congestivă (clasa funcțională NYHA I-III) pentru a se evalua efectul vildagliptin 50 mg administrat de două ori pe zi (N=128) comparativ cu placebo (N=126) asupra fracției de ejeție de la nivelul ventriculului stâng (LVEF). Vildagliptin nu a fost asociat cu modificarea funcției ventriculului stâng sau cu agravarea ICC preexistente. Per total, evenimentele cardiace stabilite au fost echilibrate. Au existat mai multe evenimente cardiace la pacienții tratați cu vildagliptin cu insuficiență cardiacă NYHA III comparativ cu placebo. Cu toate acestea, au existat dezechilibre ale riscului inițial cardiovascular care au favorizat placebo, iar numărul de evenimente a fost redus, ceea ce a împiedicat ajungerea la concluzii ferme. Vildagliptin a scăzut în mod semnificativ HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo (diferență de 0,6%) față de valoarea inițială medie de 7,8% în săptămâna 16. În cadrul subgrupeii de pacienți cu NYHA clasa III, scăderea HbA<sub>1c</sub> comparativ cu placebo a fost mai mică (diferență 0,3%), dar această concluzie este limitată de numărul mic de pacienți (n=44). Incidența hipoglicemiei la populația totală a fost de 4,7% și 5,6% în grupurile cărora li s-au administrat vildagliptin, respectiv placebo.

### Risc cardiovascular

A fost efectuată o meta-analiză a evenimentelor cardiovasculare stabilite independent și prospectiv, care a cuprins 37 studii clinice de fază III și IV în care medicamentul s-a administrat în monoterapie și în terapie combinată, cu durată de până la 2 ani (expunere medie 50 săptămâni pentru vildagliptin și 49 săptămâni pentru comparatori). Meta-analiza a evidențiat faptul că tratamentul cu vildagliptin nu a fost asociat cu o creștere a riscului cardiovascular comparativ cu comparatorii. Criteriul final compozit al evenimentelor cardiovasculare adverse majore (ECAM) stabilite, inclusiv infarct miocardic acut, accident vascular cerebral sau deces din cauze cardiovasculare, a fost similar pentru vildagliptin comparativ cu comparatorii combinați activi și placebo [raport de risc Mantel–Haenszel (M-H RR) 0,82 (interval de încredere 95%, 0,61-1,11)]. Un ECAM a apărut la 83 din 9599 (0,86%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 85 din 7102 (1,20%) pacienții tratați cu comparator. Evaluarea fiecărui component individual ECAM nu a evidențiat niciun risc crescut (M-H RR similar). Evenimente confirmate de insuficiență cardiacă (IC), definite ca IC care necesită spitalizare sau nou debut al IC au fost raportate la 41 (0,43%) pacienți tratați cu vildagliptin și la 32 (0,45%) pacienți tratați cu comparator, cu M-H RR 1,08 (ÎI 95%, 0,68-1,70).

**Tabelul 8 Rezultate principale privind eficacitatea vildagliptin în cadrul studiilor cu monoterapie, controlate cu placebo și în cadrul studiilor cu tratament adjuvant sau de asociere (eficacitatea principală în rândul populației în analiza în intenția de tratament - ITT)**

<b>Studii cu monoterapie, placebo controlate</b>	<b>Valoarea inițială medie a HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Modificare medie față de valoarea inițială a HbA<sub>1c</sub> (%) în săptămâna 24</b>	<b>Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA<sub>1c</sub> (%) în săptămâna 24 (ÎI 95%)</b>
Studiul 2301: Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (N=90)	8,6	-0,8	-0,5* (-0,8, -0,1)
Studiul 2384: Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi (N=79)	8,4	-0,7	-0,7* (-1,1, -0,4)
* p< 0,05 pentru compararea cu placebo			
<b>Studii cu tratament adjuvant / de asociere</b>			
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + metformină (N=143)	8,4	-0,9	-1,1* (-1,4, -0,8)
Vildagliptin 50 mg zilnic + glimepiridă (N=132)	8,5	-0,6	-0,6* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + pioglitazonă (N=136)	8,7	-1,0	-0,7* (-0,9, -0,4)
Vildagliptin 50 mg de două ori pe zi + metformină + glimepiridă (N=152)	8,8	-1,0	-0,8* (-1,0, -0,5)
* p< 0,05 pentru compararea cu placebo + comparator			

### Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu vildagliptin la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

În urma administrării orale în condiții de repaus alimentar, vildagliptin se absoarbe rapid, cu concentrații plasmatice maxime observate după 1,7 ore. Alimentele întârzie puțin timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, până la 2,5 ore, dar nu modifică expunerea totală (ASC). Administrarea vildagliptin împreună cu alimente a condus la o scădere a  $C_{max}$  (19%). Cu toate acestea, amploarea modificării nu este semnificativă din punct de vedere clinic, astfel încât Jalra se poate administra cu sau fără alimente. Biodisponibilitatea absolută este de 85%.

### Distribuție

Proporția de legare de proteinele plasmatice a vildagliptin este mică (9,3%) și vildagliptin se distribuie în mod egal între plasmă și eritrocite. În urma administrării intravenoase, la starea de echilibru, volumul mediu de distribuție al vildagliptin ( $V_{ss}$ ) este de 71 litri, ceea ce sugerează o distribuție extravasculară.

### Metabolizare

La om, metabolizarea este principala cale de eliminare pentru vildagliptin, reprezentând 69% din doză. Principalul metabolit (LAY 151) este farmacologic inactiv și este produsul de hidroliză al porțiunii ciano, reprezentând 57% din doză, urmat de metabolitul glucuronoconjugat (BQS867) și produsele de hidroliză al amidei (4% din doză). Datele *in vitro* asupra microzomilor renali umani sugerează faptul că rinichiul poate fi unul dintre principalele organe care contribuie la hidroliza vildagliptinului la metabolitul său principal inactiv, LAY151. DPP-4 contribuie parțial la hidroliza vildagliptin după cum rezultă dintr-un studiu *in vivo* în care s-au utilizat șobolani cu deficit de DPP-4. Vildagliptin nu este metabolizat de enzimele CYP 450 într-o măsură cuantificabilă. În consecință, clearance-ul metabolic al vildagliptin nu se anticipează a fi afectat de medicamente administrate concomitent care sunt inhibitori și/sau inductori ai CYP 450. Studiile *in vitro* au demonstrat că vildagliptin nu inhibă/induce enzimele CYP 450. Prin urmare, este puțin probabil ca vildagliptin să afecteze clearance-ul metabolic al medicamentelor administrate concomitent metabolizate de CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 sau CYP 3A4/5.

### Eliminare

În urma administrării orale de [ $^{14}C$ ] vildagliptin, aproximativ 85% din doză s-a excretat în urină și 15% din doză s-a regăsit în fecale. Excreția renală de vildagliptin nemetabolizat a reprezentat 23% din doză în urma administrării orale. În urma administrării intravenoase la subiecți sănătoși, clearance-ul plasmatic și renal total al vildagliptin este de 41, respectiv de 13 l/oră. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare în urma administrării intravenoase este de aproximativ 2 ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare în urma administrării orale este de aproximativ 3 ore.

### Liniaritate/Non-liniaritate

$C_{max}$  a vildagliptin și aria de sub curba concentrațiilor plasmatice în funcție de timp (ASC) au crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza în intervalul de doze terapeutice.

### Caracteristici la grupe speciale de pacienți

#### Sex

Nu au fost observate diferențe relevante din punct de vedere clinic în farmacocinetica vildagliptinului între subiecții sănătoși bărbați și femei în cadrul unei mari varietăți de grupe de vârstă și de indici ai masei corporale (IMC). Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de sex.



### Vârstnici

La subiecții sănătoși vârstnici ( $\geq 70$  ani), expunerea totală la vildagliptin (100 mg o dată pe zi) a crescut cu 32%, cu o creștere de 18% a concentrației plasmatice maxime, comparativ cu subiecții sănătoși tineri (18-40 ani). Însă, aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Inhibarea DPP-4 de către vildagliptin nu este afectată de vârstă.

### Insuficiență hepatică

Efectul funcției hepatice deficitare asupra farmacocineticii vildagliptin a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă, pe baza scorurilor Child-Pugh (variind de la 6 pentru forma ușoară până la 12 pentru forma severă), în comparație cu subiecții sănătoși. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, după o singură doză, expunerea la vildagliptin a fost redusă (20%, respectiv 8%), în timp ce pentru pacienții cu insuficiență severă expunerea la vildagliptin a crescut cu 22%. Variația maximă (creștere sau reducere) a expunerii la vildagliptin este de  $\sim 30\%$  și nu se consideră relevantă din punct de vedere clinic. Nu a existat nicio corelare între severitatea bolii hepatice și variațiile expunerii la vildagliptin.

### Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic, deschis, cu doze multiple, pentru a evalua farmacocinetica dozei terapeutice mai mici de vildagliptin (50 mg o dată pe zi), la pacienții cu diverse grade de insuficiență renală cronică, definită de clearance-ul creatininei (ușoară: 50 până la  $< 80$  ml/min, moderată: 30 până la  $< 50$  ml/min și severă:  $< 30$  ml/min) comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei ca grup de control.

ASC a vildagliptin a crescut, în medie, de 1,4, 1,7 și 2 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă, comparativ cu subiecții sănătoși, cu valori normale ale Cl creatininei. ASC a metabolizilor LAY151 și BQS867 a crescut, în medie, cu aproximativ 1,5, 3 și 7 ori la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată, respectiv severă. Datele limitate provenite de la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) indică faptul că expunerea la vildagliptin este similară cu cea a pacienților cu insuficiență renală severă. Concentrațiile LAY151 au fost de aproximativ 2-3 ori mai mari decât la pacienții cu insuficiență renală severă.

Vildagliptin a fost eliminat prin hemodializă într-o măsură limitată (3% în timpul unei sesiuni de hemodializă de 3-4 ore începând la 4 ore de la administrarea dozei).

### Etnie

Date limitate sugerează că etnia nu are o influență importantă asupra farmacocineticii vildagliptin.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La câini, au fost observate întârzieri în conducerea impulsurilor intra-cardiace, cu o doză „fără efect toxic” de 15 mg/kg (de 7 ori expunerea la om pe baza  $C_{max}$ ).

S-a observat acumularea de macrofagi alveolari spongioși în plămâni la șobolani și șoareci. La șobolan, doza fără efect toxic a fost de 25 mg/kg (de 5 ori expunerea la om pe baza ASC) și la șoarece de 750 mg/kg (de 142 ori expunerea la om).

La câini s-au observat simptome gastro-intestinale, în special fecale moi, fecale mucoide, diaree și, la doze mai mari, sânge în fecale. Nu a fost stabilită o doză fără efect toxic.

Vildagliptin nu s-a dovedit a fi mutagen în testele convenționale *in vitro* și *in vivo* privind genotoxicitatea.

Un studiu privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară timpurie la șobolan nu a indicat semne de afectare a fertilității, a capacității reproductive sau a dezvoltării embrionare timpurii cauzată de vildagliptin. Toxicitatea embrio-fetală a fost evaluată la șobolan și iepure. La șobolani, s-a observat o incidență crescută a semnelor de rahitism, în asociere cu parametri reduși ai greutateii corporale

materne, la o doză fără efect toxic de 75 mg/kg (de 10 ori expunerea la om). La iepure, s-au observat scăderea greutateii fetale și modificări scheletice care indică întârzieri de dezvoltare numai în prezența toxicității materne severe, cu o doză fără efect toxic de 50 mg/kg (de 9 ori expunerea la om). Un studiu de dezvoltare pre- și postnatală a fost realizat la șobolan. Rezultatele au fost observate numai în asociere cu toxicitatea maternă la doze  $\geq 150$  mg/kg și au inclus o scădere temporară a greutateii corporale și o activitate motorie redusă la generația F1.

Un studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șobolan, cu doze orale de până la 900 mg/kg (de aproximativ 200 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată). Nu s-au observat creșteri ale incidenței tumorilor care să poată fi atribuite vildagliptinului. Un alt studiu de doi ani privind carcinogenitatea a fost realizat la șoarece, cu doze orale de până la 1000 mg/kg. S-a observat o incidență crescută a hemangiosarcoamelor și adenocarcinoamelor mamare, la o doză fără efect toxic de 500 mg/kg (de 59 ori expunerea la om), respectiv, de 100 mg/kg (de 16 ori expunerea la om). Incidența crescută a acestor tumori la șoarece nu se consideră a reprezenta un risc semnificativ pentru om pe baza absenței genotoxicității vildagliptinului și a principalului său metabolit, a apariției tumorilor numai la o singură specie și a valorilor mari de expunere sistemică la care au fost observate tumorile.

În cadrul unui studiu toxicologic cu durata de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze  $\geq 5$  mg/kg și zi. Acestea au apărut în mod constant la extremități (mâini, picioare, urechi și coadă). La doze de 5 mg/kg și zi (aproximativ echivalente cu expunerea ASC la om la doza de 100 mg), s-au observat numai pustule. Acestea au fost reversibile în pofida continuării tratamentului și nu au fost asociate cu anormalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descuamări, cruste și ulceratii la nivelul cozii, cu modificări histopatologice asociate, au fost observate la doze  $\geq 20$  mg/kg și zi (de aproximativ 3 ori mai mari decât expunerea ASC la om la doza de 100 mg). Leziuni necrotice la nivelul cozii au fost observate la doze  $\geq 80$  mg/kg și zi. Leziunile cutanate nu au fost reversibile la maimuțele tratate cu doze de 160 mg/kg și zi în timpul unei perioade de recuperare de 4 săptămâni.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză anhidră  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister aluminiu/aluminiu (PA/Al/PVC//Al)

Disponibil în cutii conținând 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 sau 336 comprimate și în ambalaje colective conținând 336 (3 ambalaje a 112) comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/485/001-011

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2008

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 noiembrie 2013

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

O versiune actualizată a PMR se va depune la intervale de trei ani.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jalra 50 mg comprimate  
vildagliptin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

7 comprimate  
14 comprimate  
28 comprimate  
30 comprimate  
56 comprimate  
60 comprimate  
90 comprimate  
112 comprimate  
180 comprimate  
336 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**



**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jalra 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJE COLECTIVE (INCLUSIV CHENARUL ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jalra 50 mg comprimate  
vildagliptin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

Ambalaj colectiv: 336 (3 ambalaje a 112) comprimate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/485/011      336 comprimate (3 ambalaje a 112)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jalra 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJELE COLECTIVE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jalra 50 mg comprimate  
vildagliptin

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat

112 comprimate. Componentă a unui ambalaj colectiv. A nu se comercializa separat.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/08/485/011      336 comprimate (3 ambalaje a 112)

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jalra 50 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jalra 50 mg comprimate  
vildagliptin

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Jalra 50 mg comprimate vildagliptin

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Jalra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Jalra
3. Cum să utilizați Jalra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jalra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este Jalra și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Jalra, vildagliptină, aparține unui grup de medicamente numite „antidiabetice orale”.

Jalra se utilizează pentru tratarea pacienților adulți cu diabet zaharat de tip 2. Medicamentul este utilizat atunci când diabetul nu poate fi controlat numai prin regim alimentar și exerciții fizice. Acesta ajută la controlarea valorii glicemiei. Medicul dumneavoastră vă va prescrie Jalra fie în monoterapie, fie împreună cu un anumit alt medicament antidiabetic pe care deja îl luați, dacă acestea nu s-au dovedit suficient de eficiente pentru controlul diabetului.

Diabetul zaharat de tip 2 apare dacă organismul nu produce suficientă insulină sau dacă insulina pe care o produce organismul nu funcționează atât de bine cât ar trebui. De asemenea, acesta poate apare dacă organismul produce prea mult glucagon.

Insulina este o substanță care ajută la scăderea valorii glicemiei, în special după mese. Glucagonul este o substanță care stimulează producerea de zahăr de către ficat, determinând creșterea valorii zahărului din sânge (glicemiei). Pancreasul este cel care produce ambele substanțe.

#### Cum acționează Jalra

Jalra acționează determinând pancreasul să producă mai multă insulină și mai puțin glucagon. Acest lucru ajută la controlarea valorii glicemiei. Acest medicament s-a dovedit că reduce concentrația de zahăr din sânge, ceea ce poate ajuta la prevenirea complicațiilor ce apar din cauza diabetului dumneavoastră. Chiar dacă începeți acum să luați un medicament pentru diabetul de care suferiți, este important să urmați în continuare regimul alimentar și/sau programul de exerciții fizice care v-au fost recomandate.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Jalra**

### **Nu utilizați Jalra:**

- dacă sunteți alergic la vildagliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă presupuneți că puteți fi alergic la vildagliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale Jalra, nu luați acest medicament și discutați cu medicul dumneavoastră.

### **Atenționări și precauții**

#### **Înainte să utilizați Jalra, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**

- dacă suferiți de diabet zaharat de tip 1 (adică organismul dumneavoastră nu produce insulină) sau dacă aveți o afecțiune numită cetoacidoză diabetică.
- dacă luați un medicament antidiabetic cunoscut sub denumirea de sulfoniluree (este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă reducă doza de sulfoniluree atunci când o luați în asociere cu Jalra pentru a evita scăderea concentrației de glucoză din sânge) [hipoglicemie].
- dacă suferiți de boli renale moderate sau severe (va trebui să luați o doză mai mică de Jalra).
- dacă faceți dializă.
- dacă suferiți de boli hepatice.
- dacă suferiți de insuficiență cardiacă.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Dacă ați luat vildagliptin înainte, dar a trebuit să întrerupeți tratamentul din cauza bolii hepatice, nu trebuie să luați acest medicament.

Leziunile diabetice ale pielii sunt o complicație frecventă a diabetului zaharat. Sunteți sfătuit să urmați recomandările pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta privind îngrijirea pielii și a piciorului. De asemenea, sunteți sfătuit să acordați o atenție deosebită la apariția de noi bășici sau ulcere în timpul administrării Jalra. Dacă acestea apar, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Au fost raportate cazuri de inflamare a pancreasului (pancreatită) la pacienți cărora li s-a administrat Jalra. Pancreatita poate fi o boală gravă, cu potențial letal. Întrerupeți tratamentul cu Jalra și adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați dureri de stomac severe și persistente, cu sau fără vărsături, pentru că este posibil să aveți pancreatită.

Înainte de începerea tratamentului cu Jalra se va efectua un test de determinare a funcției ficatului dumneavoastră, la intervale de trei luni în primul an și periodic după aceea. Astfel, semnele unor valori mari ale enzimelor ficatului pot fi detectate cât mai curând posibil.

### **Copii și adolescenți**

Nu se recomandă utilizarea Jalra la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

### **Jalra împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza de Jalra dacă utilizați alte medicamente cum sunt:

- tiazide sau alte diuretice (numite și comprimate pentru eliminarea apei)
- corticosteroizi (utilizate, în general, pentru tratarea inflamației)
- medicamente pentru tiroidă
- anumite medicamente care afectează sistemul nervos.

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Jalra în timpul sarcinii. Nu se cunoaște dacă Jalra trece în lapte. Nu trebuie să utilizați Jalra dacă alăptați sau intenționați să alăptați.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă resimțiți amețeli în timp ce utilizați Jalra, nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

### **Jalra conține lactoză**

Jalra conține lactoză (zahăr din lapte). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să utilizați Jalra**

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Cât să utilizați și când**

Cantitatea de Jalra pe care trebuie să o ia diferite persoane variază în funcție de starea acestora. Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Jalra trebuie să luați. Doza zilnică maximă este de 100 mg.

Doza uzuală de Jalra este fie de:

- 50 mg pe zi administrate ca o singură doză dimineața, dacă utilizați Jalra împreună cu un alt medicament numit sulfoniluree.
- 100 mg pe zi administrate ca 50 mg dimineața și 50 mg seara, dacă luați Jalra în monoterapie, împreună cu un alt medicament numit metformină sau o glitazonă, cu o combinație de metformină și o sulfoniluree sau cu insulină.
- 50 mg pe zi administrate dimineața dacă aveți o afecțiune renală moderată sau severă sau dacă faceți dializă.

### **Cum să luați Jalra**

- Înghițiți comprimatele întregi, cu puțină apă.

### **Cât timp se administrează Jalra**

- Luați Jalra în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Este posibil să trebuiască să urmați acest tratament pe o perioadă de timp îndelungată.
- Medicul dumneavoastră va monitoriza periodic starea dumneavoastră pentru a verifica dacă tratamentul are efectul scontat.

### **Dacă utilizați mai mult Jalra decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate de Jalra sau dacă altcineva a luat medicamentul dumneavoastră, **discutați imediat cu medicul dumneavoastră**. Poate fi necesară îngrijire medicală. Dacă trebuie să mergeți la un medic sau la spital, luați cutia cu dumneavoastră.

### **Dacă uitați să utilizați Jalra**

Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, luați-o de îndată ce vă amintiți. Apoi luați doza următoare la ora obișnuită. Dacă se apropie ora la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

### **Dacă încetați să utilizați Jalra**

Nu încetați administrarea Jalra decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru. Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Unele simptome necesită îngrijire medicală imediată:**

Trebuie să întrerupeți tratamentul cu Jalra și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții adverse:

- Edem angioneurotic (rar: poate afecta până la 1 din 1000 de persoane): Simptomele includ umflarea feței, limbii sau gâtului, dificultăți la înghițire, dificultăți ale respirației, apariția bruscă de erupții pe piele sau urticarie, deoarece pot indica o reacție numită „angioedem”
- Boală hepatică (hepatită) (rar): Simptomele includ îngălbenirea pielii sau ochilor, greața, pierderea poftei de mâncare sau urina închisă la culoare, deoarece pot indica o boală hepatică (hepatită)
- Inflamația pancreasului (pancreatită) (cu frecvența necunoscută): Simptomele includ durere severă și persistentă la nivelul abdomenului (zona stomacului), care poate merge spre spate, însoțită sau nu de greață și vărsături.

### **Alte reacții adverse**

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat Jalra și metformină:

- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): tremor, durere de cap, amețeală, greață, valoare mică a glucozei sanguine (glicemie scăzută)
- Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane): oboseală

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat Jalra și o sulfoniluree:

- Frecvente: tremor, durere de cap, amețeală, slăbiciune, valoare mică a glucozei sanguine (glicemie scăzută)
- Mai puțin frecvente: constipație
- Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 persoane): durere în gât, nas înfundat

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat Jalra și o glitazonă:

- Frecvente: creșterea greutatei corporale, umflarea mâinilor, genunchiului sau piciorului (edem)
- Mai puțin frecvente: durere de cap, slăbiciune, valoare mică a glucozei sanguine (glicemie scăzută)

Unii pacienți au avut următoarele reacții adverse când au utilizat numai Jalra:

- Frecvente: amețeală
- Mai puțin frecvente: durere de cap, constipație, umflarea mâinilor, gleznelor și picioarelor (edem), dureri ale articulațiilor, valoare mică a glucozei sanguine (glicemie scăzută)
- Foarte rare: durere în gât, nas înfundat, febră

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Jalra, metformină și o sulfoniluree:

- Frecvente: amețeli, tremor, slăbiciune, concentrație scăzută de glucoză în sânge, transpirație excesivă

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Jalra și insulină (cu sau fără metformină):

- Frecvente: durere de cap, frisoane, greață (stare de rău), concentrație scăzută de glucoză în sânge, senzație de arsură în capul pieptului
- Mai puțin frecvente: diaree, flatulență

După punerea pe piață a acestui medicament, au fost raportate și următoarele reacții adverse:

- Cu frecvența necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): Erupție pe piele, însoțită de senzație de mâncărime, inflamație a pancreasului, descuamarea localizată a pielii sau vezicule, durere la nivelul mușchilor.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Jalra**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- A nu se utiliza Jalra dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Jalra**

- Substanța activă este vildagliptin.  
Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.
- Celelalte componente sunt lactoză anhidră, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A) și stearat de magneziu.

### **Cum arată Jalra și conținutul ambalajului**

Comprimatele Jalra 50 mg sunt rotunde, de culoare albă spre gălbui deschis și plate, inscripționate cu „NVR” pe una din fețe și cu „FB” pe cealaltă.

Comprimatele Jalra 50 mg sunt disponibile în cutii conținând 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 sau 336 comprimate și în ambalaje colective conținând 3 cutii, fiecare conținând 112 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

**Fabricantul**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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**

Apontis Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 2173 48 4949

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
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

**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**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>