

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xiliarx 50 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține vildagliptin 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține lactoză (anhidră) 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 ca terapie adjuvantă la regimul alimentar și la exercițiile fizice pentru a îmbunătăți controlul glicemic la adulți cu diabet zaharat de tip 2:

- în monoterapie la pacienți la care metformina este inadecvata din cauza contraindicațiilor sau intoleranței.
- în combinație cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulină, atunci când acestea nu oferă un control glicemic adecvat (a se vedea pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferite asocieri).

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 Xiliarx, 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 ≥ 50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST), doza recomandată de Xiliarx este de 50 mg administrată o dată pe zi (vezi și pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Xiliarx 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

Xiliarx 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

Xiliarx 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

Xiliarx nu este un substitut al insulinei la pacienții dependenți de insulină. Xiliarx 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, Xiliarx trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi și pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Xiliarx 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 Xiliarx pentru a cunoaște valorile inițiale ale pacienților. În timpul tratamentului cu Xiliarx 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 Xiliarx.

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

După renunțarea la tratamentul cu Xiliarx și normalizarea valorilor testelor funcției hepatice, tratamentul cu Xiliarx 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 ulcerații (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 ulcerația.

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 vildagliptină 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

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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, Xiliarx 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. Xiliarx nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii pentru Xiliarx 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 amețală, ca reacție adversă, trebuie să evite conducerea de vehicule sau folosirea de utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Au fost obținute date de siguranță de la un total de 5 451 pacienți expuși la vildagliptin, la o doză zilnică de 100 mg (50 mg de două ori pe zi) în studii randomizate, dublu-oarbe, controlate cu placebo, cu durata de minimum 12 săptămâni. Dintre acești pacienți, la 4 622 pacienți s-a administrat vildagliptin în monoterapie și la 829 pacienți s-a administrat placebo.

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. A fost raportată hipoglicemie la pacienții care au utilizat vildagliptin în asociere cu silfoniluree și insulină. A fost raportat risc de pancreatită acută în asociere cu utilizarea vildagliptin (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate la pacienți cărora li s-a administrat Xiliarx 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.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienții care au utilizat vildagliptin în monoterapie sau ca terapie adăugată în studii clinice controlate și în experiența de după punerea pe piață

Aparate, organe și sisteme – reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	
Rinofaringită	Foarte frecvente
Infecții ale căilor respiratorii superioare	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hipoglicemie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Amețeală	Frecvente
Cefalee	Frecvente
Tremor	Frecvente
Tulburări vizuale	
Vedere încețoșată	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Constipație	Frecvente
Greață	Frecvente
Boală de reflux gastro-esofagian	Frecvente
Diaree	Frecvente
Durere abdominală în partea superioară a abdomenului	Frecvente
Vărsături	Frecvente
Flatulență	Mai puțin frecvente
Pancreatită	Rare
Tulburări hepatobiliare	
Hepatită	Cu frecvență necunoscută*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Hiperhidroză	Frecvente
Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
Prurit	Frecvente
Dermatită	Frecvente
Urticarie	Mai puțin frecvente
Leziuni cutanate exfoliative și buloase, inclusiv pemfigoid bulos	Cu frecvență necunoscută*
Vasculită cutanată	Cu frecvență necunoscută*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Artralgie	Frecvente
Mialgie	Frecvente
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânilor	
Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Astenie	Frecvente
Edem periferic	Frecvente
Fatigabilitate	Mai puțin frecvente
Frisoane	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	
Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Mai puțin frecvente
Creșteri în greutate	Mai puțin frecvente
* Pe baza experienței de după punerea pe piață.	

Descrierea anumitor reacții adverse

Insuficiență hepatică

Au fost raportate cazuri rare 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 controlate privind administrarea în monoterapie și în terapie adăugată, cu durată de până la 24 săptămâni, incidența valorilor serice crescute ale ALT sau AST $\geq 3 \times$ LSN (clasificate ca prezente la cel puțin 2 măsurători consecutive de pe durata tratamentului sau la vizita finală) a fost de 0,2%, 0,3%, respectiv 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 serice ale transaminazelor au fost, în general, asimptomatice, nu au progresat și nu au fost asociate cu colestază sau icter.

Angioedem

Au fost raportate cazuri rare de angioedem cu privire la vildagliptin, cu o incidență similară celei observate la administrarea comparatorilor. Un procent mai mare de cazuri a fost raportat atunci când vildagliptin a fost administrat concomitent cu un inhibitor ECA. Cele mai multe evenimente au fost de severitate ușoară și s-au remis în cursul tratamentului cu vildagliptin.

Hipoglicemie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. 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 Xiliarx 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 insulintropic polypeptide”, polipeptidă insulintropă 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- β („Homeostasis Model Assessment- β ”, Modelul β 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 ≥ 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_{1c} la sfârșitul studiului față de valoarea inițială (vezi tabelul 2).

În studiile clinice, gradul de reducere al HbA_{1c} datorat vildagliptinului a fost mai mare la pacienții cu valoarea inițială a HbA_{1c} mai mare.

Într-un studiu controlat dublu-orb cu durata de 52 săptămâni, vildagliptin (50 mg de două ori pe zi) a redus valoarea inițială a HbA_{1c} 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 durata 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_{1c} 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_{1c} a fost de -0,5% pentru vildagliptin și 0,6% pentru gliclazidă față de valoarea medie inițială HbA_{1c} 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_{1c} de 8,4%, reducerile medii ale HbA_{1c} 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 greutății 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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 durata 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_{1c} au fost de -0,81% în cazul vildagliptin adăugat tratamentului cu metformină (valoarea HbA_{1c} la începutul tratamentului 8,4%) și de -0,85% în cazul gliclazidei adăugată tratamentului cu metformină (valoarea HbA_{1c} 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 durata 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_{1c} 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_{1c} de la începutul studiului de 8,6%. Scăderea HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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 (≥ 1500 mg zilnic) și glimepiridă (≥ 4 mg zilnic). Vildagliptin administrat în asociere cu metformină și glimepiridă a redus semnificativ HbA_{1c} comparativ cu placebo. Scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} 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_{1c} comparativ cu placebo. În cadrul populației generale, scăderea medie ajustată de placebo de la valoarea inițială medie a HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 s-a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb (VERIFY), cu durată de cinci ani, pentru a evalua efectul unei terapii combinate precoce cu vildagliptin și metformină (N = 998) în raport cu terapia inițială standard cu metformină, urmată de o combinație cu vildagliptin (grup de tratament secvențial) (N = 1003) la pacienții recent diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2. Regimul combinat cu vildagliptin 50 mg de două ori pe zi, plus metformină, a dus la o reducere relativă semnificativă statistic și clinic a pericolului pentru "timpul până la confirmarea eșecului tratamentului inițial" (valoarea $HbA_{1c} \geq 7\%$) față de metformină în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care nu au administrat tratament, pe durata studiului de 5 ani (RR [Î 95%]: 0,51 [0,45, 0,58]; $p < 0,001$). Incidența eșecului inițial al tratamentului (valoare $HbA_{1c} \geq 7\%$) a fost de 429 (43,6%) pacienți din grupul de tratament la care s-a administrat terapie asociată și de 614 (62,1%) pacienți din grupul de tratament secvențial.

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 (Î 95%, 0,68-1,70).

Tabelul 2 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)

Studii cu monoterapie, placebo controlate	Valoarea inițială medie a HbA_{1c} (%)	Modificare medie față de valoarea inițială a HbA_{1c} (%) în săptămâna 24	Modificare medie, corectată în funcție de placebo a HbA_{1c} (%) în săptămâna 24 (Î 95%)
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			
Studii cu tratament adjuvant / de asociere			
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

Agenția 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 Xiliarx 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 (≥ 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 pacienți 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 ~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 metaboliților 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 asocieri 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 asocieri cu toxicitatea maternă la doze ≥ 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 hemangiosarcomelor 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 durată de 13 săptămâni la maimuțe cynomolgus, s-au înregistrat leziuni cutanate la doze ≥ 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 anomalități histopatologice. Exfolieri cutanate, descuamări, cruste și ulceratii la nivelul cozii, cu modificări histopatologice asociate, au fost observate la doze ≥ 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 ≥ 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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale

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/1/08/486/001-011

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

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

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 (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS 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)**

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

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).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU UNITATEA COMERCIALĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Xiliarx 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/1/08/486/001	7 comprimate
EU/1/08/486/002	14 comprimate
EU/1/08/486/003	28 comprimate
EU/1/08/486/004	30 comprimate
EU/1/08/486/005	56 comprimate
EU/1/08/486/006	60 comprimate
EU/1/08/486/007	90 comprimate
EU/1/08/486/008	112 comprimate
EU/1/08/486/009	180 comprimate
EU/1/08/486/010	336 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xiliarx 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

Xiliarx 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/1/08/486/011 336 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

Xiliarx 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**

Xiliarx 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/1/08/486/011 336 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

Xiliarx 50 mg

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xiliarx 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

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

1. Ce este Xiliarx și pentru ce se utilizează

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

Xiliarx 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 Xiliarx fie în monoterapie, fie împreună cu un anumit alt medicament antidiabetic pe care deja îl luați, dacă acestea nu s-au dovedit suficient de eficace 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 Xiliarx

Xiliarx 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 Xiliarx

Nu utilizați Xiliarx:

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

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Xiliarx, 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 Xiliarx 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 Xiliarx).
- 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 Xiliarx. Dacă acestea apar, trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Înainte de începerea tratamentului cu Xiliarx 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 Xiliarx la copii și adolescenți cu vârsta de până la 18 ani.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă resimți amețeli în timp ce utilizezi Xiliarx, nu conduci vehicule sau folosești utilaje.

Xiliarx conține lactoză

Xiliarx 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.

Xiliarx conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Xiliarx

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

Doza uzuală de Xiliarx este fie de:

- 50 mg pe zi administrate ca o singură doză dimineața, dacă utilizați Xiliarx împreună cu un alt medicament numit sulfoniluree
- 100 mg pe zi administrate ca 50 mg dimineața și 50 mg seara, dacă luați Xiliarx 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 Xiliarx

- Înghițiți comprimatele întregi, cu puțină apă.

Cât timp se administrează Xiliarx

- Luați Xiliarx 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 Xiliarx decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Xiliarx 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 Xiliarx

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 Xiliarx

Nu încetați administrarea Xiliarx 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 Xiliarx 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) (cu frecvență necunoscută): 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) (rar: poate afecta până la 1 din 1000 persoane): 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 numai Xiliarx:

- Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): durere în gât, nas înfundat, febră. Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): erupție pe piele însoțită de mâncărime, tremur, durere de cap, amețală, dureri musculare, dureri articulare, constipație, umflare a mâinilor, gleznelor sau picioarelor (edem), transpirație excesivă, vărsături, dureri la nivelul stomacului și în jurul acestuia (dureri abdominale), diaree, arsuri la stomac, greață (senzație de rău), vedere încețoșată.
- Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 din 100 persoane): creștere în greutate, frisoane, slăbiciune, disfuncție sexuală, valoare mică a glucozei sanguine, flatulență.
- Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane): inflamație a pancreasului

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

- Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile): descuamarea localizată a pielii sau vezicule, inflamație a vaselor de sânge (vasculită) care poate duce la erupții trecătoare pe piele sau pete roșii, rotunde, punctiforme, plate sub suprafața pielii sau vânătăi.

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 Xiliarx

- 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 Xiliarx dacă ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de deschidere anterioară.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xiliarx

- 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 Xiliarx și conținutul ambalajului

Comprimatele Xiliarx 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 Xiliarx 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

Lek d.d.
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 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 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

España

Laboratorios Gebro Pharma, S.A.
Tel: +34 93 205 86 86

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

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

Laboratório Normal – Produtos Farmacêuticos
Lda.
Tel. +351 21 000 8600

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

SIA Novartis Baltics
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

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>