

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xiliarx 50 mg pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 50 mg ta' vildagliptin.

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola.

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti

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

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

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

Doži oghla minn 100 mg mhumiex rakkomandati.

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

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

Aktar informazzjoni fuq popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

Xiliarx m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, inklużi pazjenti li jkollhom alanine aminotransferase (ALT) jew aspartate aminotransferase (AST) qabel il-kura > 3 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment tal-fwied

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

Monitoraġġ ta' l-enzimi tal-fwied

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

Pazjenti li jiżviluppaw is-suffejra jew sinjali li jindikaw funzjoni anormali tal-fwied għandhom iwaqqfu Xiliarx.

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

Insuffiċjenza kardijaka

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

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

Disturbi fil-ġilda

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

Pankreatite akuta

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

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

Ipoglicemija

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

Sustanzi mhux attivi

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

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

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

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

Kombinazzjoni ma' pioglitazone, metformin u glyburide

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

Digoxin (sottostrat Pgp), warfarin (sottostrat CYP2C9)

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

Kombinazzjoni ma' amlodopine, ramipril, valsartan jew simvastatin

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

Tehid ma' inibituri-ACE

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil dwar is-sigurtà

Tagħrif dwar is-sigurtà nkiseb minn għadd totali ta' 5 451 pazjenti esposti għal vildagliptin b' doża ta' kuljum ta' 100 mg (50 mg darbtejn kuljum) fi provi kontrollati bil-plaċebo *randomised, double-blind*, li damu mill-anqas 12-il ġimgħa. Minn dawn il-pazjenti, 4 622 pazjent rċevew vildagliptin waħdu u 829 pazjent rċevew il-plaċebo.

Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi f' dawn il-provi kienu hfief u momentanji, mingħajr ma kienu jeħtiegu twaqqif tal-kura. Ma nstabitx assoċjazzjoni bejn ir-reazzjonijiet avversi u l-età, razza, tul ta' l-esponiment jew doża ta' kuljum. Ipoglicemija kienet irrappurtata f' pazjenti li kienu qed jirċievu vildagliptin fl-istess hin ma' sulphonylurea u insulina. Ir-riskju ta' pankreatite akuta kien irrappurtat bl-użu ta' vildagliptin (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Reazzjonijiet avversi rrappurtati f' pazjenti li rċevew Xiliarx fi studji double blind bhala monoterapija u terapija miżjuda huma elenkati hawn taht għall-kull indikazzjoni bil-klassi ta' l-organi tas-sistema u frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10 000$ sa $< 1/1 000$), rari hafna ($< 1/10 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skond is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrappurtati f' pazjenti li rċevew vildagliptin waħdu jew bhala terapija aġġuntiva fi studji kliniċi kontrollati u fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistema tal-organi – reazzjoni avvversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Nasofaringite	Komuni hafna
Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju fin-naħa ta' fuq	Komuni
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Ipoglicemija	Mhux Komuni
Disturbi fis-sistema nervuza	
Sturdament	Komuni
Ugħigh ta' ras	Komuni
Rogħda	Komuni
Disturbi fl-ghajnejn	
Vista mċajpra	Komuni
Disturbi gastrointestinali	
Stitikezza	Komuni
Tqalligh	Komuni
Mard ta' rifluss gastro-esofagali	Komuni
Dijarrea	Komuni
Ugħigh fiż-żaqq, inkluż fil-parti ta' fuq	Komuni
Rimettar	Komuni
Gass	Mhux Komuni
Pankreatite	Rari

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Epatite	Mhux magħruf*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Iperidrosi	Komuni
Raxx	Komuni
Prurite	Komuni
Dermatite	Komuni
Urtikarja	Mhux komuni
Leżjonijiet fil-ġilda li jitqaxxru u buluži, inkluż pemfigojd bulluża	Mhux magħruf*
Vaskulite tal- ġilda	Mhux magħruf*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Artalgja	Komuni
Majalgja	Komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Problemi fl-erezzjoni	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata site conditions	
Astenja	Komuni
Edema periferali	Komuni
Għeja	Mhux komuni
Dehxiet ta' bard	Mhux komuni
Investigazzjonijiet	
Testijiet mhux normali tal-funzjonit tal-fwied	Mhux komuni
Żieda fil-piż	Mhux komuni
* Ibbażat fuq l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment tal-fwied

Każijiet rari ta' disfunzjoni tal-fwied (inkluż epatite) kienu rappurtati. F'dawn il-każijiet, il-pazjenti kienu ġeneralment mingħajr sintomi u mingħajr konsegwenzi kliniċi u l-funzjoni tal-fwied reġgħet lura għan-normal wara t-twaqqif tat-trattament. F'*data* minn provi b'monoterapija kontrollata u terapija aġġuntiva li damu sa 24 ġimgħa, l-inċidenza ta' żidiet fl-ALT jew AST ta' $\geq 3x$ ULN (klassifikati bħala preżenti tal-inqas f'2 tiqjis konsekuttivi jew fil-vista finali waqt it-trattament) kienet ta' 0.2%, 0.3% u 0.2% għal vildagliptin 50 mg darba kuljum, vildagliptin 50 mg darbtejn kuljum u l-komparaturi kollha, rispettivament. Dawn iż-żidiet fit-transaminases kienu ġeneralment mingħajr sintomi, ta' natura mhux progressiva u ma kinux assoċjati ma' kolestasi jew suffejra.

Anġjoedema

Każijiet rari ta' anġjoedema kienu rappurtati fuq vildagliptin f'rata simili għall-kontrolli. Proporzjon ikbar ta' każijiet kienu rappurtati meta vildagliptin inghata flimkien ma' inibitur tal-enzima li tikkonverti l-angiotensin (Inibitur ta' ACE, *angiotensin converting enzyme inhibitor*). Il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' severità hafifa u ssoolvew mat-tkomplija tat-trattament b'vildagliptin.

Ipoglicemija

L-ipoglicemija ma kenitx komuni meta vildagliptin (0.4%) intuża bħala monoterapija fi studji monoterapewtiċi komparattivi kkontrollati b'komparatur attiv jew bi placebo (0.2%). Ma kenux irrappurtati episodji gravi jew serji ta' ipoglicemija. Meta ntuża flimkien ma' metformin, kien hemm ipoglicemija f'1% tal-pazjenti ttrattati b'vildagliptin u f'0.4% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Meta żdied pioglitazone, kien hemm ipoglicemija f'0.6% tal-pazjenti ttrattati b'vildagliptin u f'1.9% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Meta żdied sulphonylurea, kien hemm ipoglicemija f'1.2% tal-pazjenti ttrattati b'vildagliptin u f'0.6% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. Meta żdiedu sulphonylurea u metformin, kien hemm ipoglicemija f'5.1% tal-pazjenti ttrattati b'vildagliptin u f'1.9% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo. F'każ ta' pazjenti mogħtija vildagliptin flimkien mal-insulina, l-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 14% fost dawk mogħtija vildagliptin u 16% fost dawk mogħtija l-placebo

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Informazzjoni dwar doża eċċessiva b'vildagliptin hija limitata.

Sintomi

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

Maniġġar

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

B'mod ġenerali, vildagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta ngħata bħala monoterapija jew meta ntuża f'kombinazzjoni ma' metformin, sulphonylurea u thiazolidinedione kif imkejje minn tnaqqis klinikament rilevanti fl-HbA_{1c} mil-linja bażi fl-endpoint ta' l-istudju (ara Tabella 2).

Fi provi kliniċi, il-grad ta' tnaqqis fl-HbA_{1c} b'vildagliptin kien akbar fil-pazjenti li kellhom HbA_{1c} oġhla fil-linja bażi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Saret prova double-blind u każwali ta' 24 ġimġha bil-placebo bħala kontroll fuq 449 pazjent sabiex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' vildagliptin (50 mg darbtejn kuljum) f'kombinazzjoni ma' doża fissa ta' insulina bażilari jew mħallta minn qabel (doża medja ta' kuljum 41 unità), bl-użu fl-istess hin ta' metformin (N=276) jew mingħajr l-użu fl-istess hin ta' metformin (N=173). Vildagliptin f'kombinazzjoni mal-insulina naqqas b'mod sinifikanti l-HbA_{1c} meta mqabbel ma' placebo. Fil-popolazzjoni globali, it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo minn linja ta' riferiment medju għal ta' 8.8% ta' HbA_{1c} kien ta' -0.72%. Fis-sottogrupperi kurati b'insulina bi jew mingħajr metformin mogħti fl-istess hin it-tnaqqis medju aġġustat għal placebo f'HbA_{1c} kien ta' -0.63% u -0.84% rispettivament. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-popolazzjoni globali kienet ta' 8.4% u 7.2% fil-grupperi ta' vildagliptin u placebo, rispettivament. Pazjenti li kienu qed jiehdu vildagliptin ma esperjenzawx żieda fil-piż (+0.2 kg) waqt li dawk li kienu qed jirċievu placebo esperjenzaw tnaqqis fil-piż (-0.7 kg).

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

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

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

Ir-riskju kardjovaskulari

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

Tabella 2 Rizultati importanti dwar l-effikaċja ta' vildagliptin fi provi b'monoterapija kontrollati bi placebo u fi provi b'terapija ta' kombinazzjoni miżjuda (l-effikaċja ewlenija tal-popolazzjoni ITT)

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Linearità/nuqqas ta' linearità

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

Karatteristiċi fi gruppi speċifiċi ta' pazjenti

Sess

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

Anzjani

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

Indeboliment tal-fwied

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

Indeboliment renali

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

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

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

Grupp etniku

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

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

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

L-akkumulazzjoni ta' makrofaġi alveolari li jgħamlu r-rawgħa fil-pulmun deher fil-firien u fil-ġrieden. Id-doża mingħajr effett fil-firien kienet 25 mg/kg (5-darbiet l-esponiment fil-bniedem ibbażat fuq l-AUC) u fil-ġrieden 750 mg/kg (142-darba l-esponiment fil-bniedem).

Sintomi gastro-intestinali, l-aktar ippurgar artab, ippurgar bi żlieġa, dijarrea u, b'doži oghla, demmi fl-ippurgar deheru fi klieb. Livell mingħajr effett ma ġiex stabbilit.

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

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

Studju dwar il-kanċerogenicità li dam sentejn sar fuq firien b'doži orali sa 900 mg/kg (madwar 200 darba l-esponiment fil-bniedem bl-ogħla doża rakkomandata). Ma deheriex żieda fl-incidenza ta' tumuri li kienu ġejjin minn vildagliptin. Studju ieħor dwar il-kanċerogenicità sar fi ġrieden b'doži orali sa' 1 000 mg/kg. Deheriex żieda fl-incidenza ta' adenokarċenomi tal-mammarji u haemangiosarcomas b'doża mingħajr effett ta' 500 mg/kg (59-darba l-esponiment fil-bniedem) u 100 mg/kg (16-il darba l-esponiment fil-bniedem), rispettivament. Iż-żieda fl-incidenza ta' dawn it-tumuri fil-ġrieden mhix meqjusa li tirrappreżenta riskju sinifikanti għal bnedmin ibbażat minn-nuqqas ta' ġenotossicità ta' vildagliptin u l-metabolu ewlieni, il-fatt li t-tumuri seħħew fi speċi waħda biss u l-proporzjonijiet għoljin ta' l-esponimenti sistemici li bihom deheru t-tumuri.

Fi studju tossikoloġiku li dam 13-il ġimġha fuq xadini cynomolgus, leżjonijiet fil-ġilda kienu reġistrati b'dożi ta' ≥ 5 mg/kg/jum. Dawn seħħew b'modkonsistenti fl-estremitajiet (l-idejn, saqajn, widnejn u d-demb). B'5 mg/kg/jum (kważi daqs l-esponiment AUC fil-bniedem bid-doża ta' 100 mg), deħru biss b'żiejaq. Fiequ minkejja li tkomplet il-kura u ma kienux assoċjati ma' anormalitajiet istopatoloġiċi. Ġilda li t'farfar, ġilda li titqaxxar, skorċa u selhiet fid-demb bil-bidliet istopatoloġiċi korrelatati kienu nnutati b'dożi ta' ≥ 20 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet l-esponiment AUC fil-bniedem bid-doża ta' 100 mg). Leżjonijiet nekrotiċi tad-demb deħru b' ≥ 80 mg/kg/jum. Leżjonijiet fil-ġilda ma kienux riversibbli fix-xadini kkurati b'160 mg/kg/jum waqt perijodu ta' rkupru ta' 4 ġimġat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC//Al) folja
Jiġi f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 jew 336 pillola u f'pakketti b'hafna li jkollhom 336 (3 pakketti ta' 112) pilloli.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/08/486/001-011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 Novembru 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 28 Novembru 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

Novartis Farmacéutica SA
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Is-Slovenja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAL-PAKKETT B'WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xiliarx 50 mg pilloli
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xiliarx 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xiliarx 50 mg pilloli
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/08/486/011 336 pillola (3 pakketti ta' 112)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xiliarx 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Xiliarx 50 mg pilloli
vildagliptin

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

Kull pillola fiha 50 mg vildagliptin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/08/486/011 336 pillola (3 pakketti ta' 112)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Xiliarx 50 mg

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Xiliarx 50 mg pilloli
vildagliptin

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

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Xiliarx 50 mg pilloli vildagliptin

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Xiliarx u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva ta' Xiliarx, vildagliptin, tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejġu "antidijabetiċi orali".

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

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

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

Kif jaħdem Xiliarx

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Xiliarx

Tihux Xiliarx:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk għandek dijabete tat-tip 1 (i.e. jekk għimek ma jipproduċix insulina) jew jekk għandek kondizzjoni li tissejjaħ ketoacidozi diabetika.
- jekk qed tiehu medicina ta' kontra d-dijabete magħrufa bħala sulphonylurea (it-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid inaqqas id-doża tiegħek ta' sulphonyurea meta jittiehed flimkien ma' Xiliarx sabiex jiġi evitat livell baxx ta' glukosju fid-demm [ipoglicemija]).
- jekk għandek mard moderat jew serju tal-kliewi (se jkollok bżonn tiehu doża anqas ta' Xiliarx).
- jekk qiegħed/qiegħda fuq dijalisi.
- jekk għandek mard tal-fwied.
- jekk għandek insufficjenza tal-qalb.
- jekk għandek jew kellek marda tal-frixa.

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Xiliarx

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

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

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

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Xiliarx fih lactose

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

Xiliarx fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Xiliarx

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

Kemm għandek tieħu u meta

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

Id-doża tas-soltu ta' Xiliarx hija jew:

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

Kif għandek tieħu Xiliarx

- Ibla' l-pilloli sħaħ bi ftit ilma.

Kemm għandek iddum tieħu Xiliarx

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

Jekk tieħu Xiliarx aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Xiliarx

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

Jekk tieqaf tieħu Xiliarx

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi sintomi jista' jkollhom bżonn attenzjoni medika immedjata:

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

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

Effetti sekondarji oħrajn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin meta ħadu Xiliarx:

- Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10): griżem misluħin, flissjoni, deni
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): raxx bil-ħakk, tregħid, uġiġħ ta' ras, sturdament, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, stitikezza, idejn, għekiesi jew riglejn minfuħin (edema), għaraq żejjed, remettar, uġiġħ fl-istonku u madwaru (uġiġħ fiż-żaqq), dijarrea, ħruq ta' stonku, dardir (thossok trid tirremettei), vista mċajpra
- Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): zieda fil-piż, dehriet ta' bard, thossok dgħajjef, problemi fil-funzjonijiet sesswali, zokkor fid-demm baxx, gass
- Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000): infjammazzjoni tal-frixa

Minn mindu dan il-prodott iddaħħal fis-suq, kienu rrapportati wkoll l-effetti sekondarji li ġejjin:

- Frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tiġi stabbilita mid-dejta disponibbli): tqaxxir lokalizzat tal-ġilda jew infafet, infjammazzjoni tal-vini tad-demm (vaskulite) li tista' tirriżulta fraxx tal-ġilda jew tikek bil-ponta, ċatti, ħomor, tondi taħt il-wiċċ tal-ġilda jew tbenġil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Xiliarx

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "EXP"/"JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tuża l-ebda pakkett ta' Xiliarx li jkun danneġġjat jew li juri sinjali ta' tbabis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Xiliarx

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

Kif jidher Xiliarx u l-kontenut tal-pakkett

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

Xiliarx 50 mg pilloli jigu f'pakketti li jkun fihom 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 112, 180 jew 336 pillola u f'pakketti b'ħafna li fihom 3 kartuni, li kull waħda minnhom fiha 112-il pilloli. Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkunu mqegħda fis-suq f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
Ljubljana 1000
Is-Slovenja

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

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

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