

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita  
Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita  
Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

### Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.

#### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 4 mg ta' hydrogenated castor oil.

### Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.

#### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 8 mg ta' hydrogenated castor oil.

### Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

#### Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 16 mg ta' hydrogenated castor oil.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b'rita.

### Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita

Kulur roża ċar, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 6 mm x 3 mm, imnaqqxa b'F1 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

### Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita

Kulur beige ċar, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 8 mm x 4 mm, imnaqqxa b'F2 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

### Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita

Kulur beige, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 10 mm x 4.5 mm, imnaqqxa b'F3 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Għal pazjenti adulti bid-dijabete mellitus tat-tip 2, Sitagliptin SUN hija indikata biex ittejjeb il-kontroll glikemiku:

bħala monoterapija:

- f'pazjenti kkontrollati b'mod mhux adegwat b'dieta u b'eżerċizzju biss u li għalihom, metformin mhuwiex adegwat minħabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.

bħala terapija orali doppja f'kombinazzjoni ma':

- metformin meta d-dieta u l-eżerċizzju, flimkien ma' metformin waħedhom ma jipprovdur kontroll glicemiku adegwat.
- sulphonylurea meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' doża massima tollerata ta' sulphonylurea waħedhom ma jipprovdur kontroll glicemiku adegwat u meta metformin ma jkunx adegwat minħabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.
- agonist ta' peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) (jiġifieri thiazolidinedione) meta l-użu ta' agonist ta' PPAR $\gamma$  huwa xieraq u meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien mal-agonist ta' PPAR $\gamma$  waħedhom ma jipprovdur kontroll glikemiku adegwat.

bħala terapija orali tripla f'kombinazzjoni ma':

- sulphonylurea u metformin meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija b'dawn iż-żewġ prodotti mediċinali ma jipprovdur kontroll glicemiku adegwat.
- agonista PPAR $\gamma$  u metformin meta l-użu ta' agonista PPAR $\gamma$  ikun xieraq u meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija doppja ma' dawn il-prodotti mediċinali ma jipprovdur kontroll glicemiku adegwat.

Sitagliptin SUN huwa indikat ukoll bħala żieda mal-insulina (bi jew mingħajr metformin) meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' doża stabbli tal-insulina ma jipprovdur kontroll glicemiku adegwat.

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

### Pożoloġija

Id-doża hija 100 mg sitagliptin darba kuljum. Meta jintuża f'kombinazzjoni ma' metformin u/jew agonist PPAR $\gamma$ , id-doża ta' metformin u/jew l-agonist PPAR $\gamma$  għandu jinżamm, u sitagliptin jingħata miegħu.

Meta sitagliptin jintuża flimkien ma' sulphonylurea jew mal-insulina, jista' jiġi kkonsidrat li tingħata doża aktar baxxa ta' sulphonylurea jew ta' insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' sitagliptin, għandha tittiehed kif jiftakar il-pazjent. M'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess ġurnata.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Meta wiehed jikkunsidra l-użu ta' sitagliptin flimkien ma' prodott mediċinali antidijabetiku ieħor, għandhom jiġu ċekkjati l-kondizzjonijiet għall-użu tiegħu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR - glomerular filtration rate]  $\geq 60$  sa  $< 90$  mL/min), m'hemmx b'zonn bidla fid-doża.

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (GFR  $\geq 45$  sa  $< 60$  mL/min), m'hemmx b'zonn bidla fid-doża.

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (GFR  $\geq 30$  sa  $< 45$  mL/min), id-doża ta' sitagliptin hija 50 mg darba kuljum.

Għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliewi (GFR  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min) jew b'mard tal-kliewi tal-aħhar stadju (ESRD – End Stage Renal Disease) (GFR  $< 15$  mL/min), inklużi dawk li jeħtieġu dijalisi tad-demem jew dijalisi mill-peritonew, id-doża ta' sitagliptin hija 25 mg darba kuljum. Il-kura tista' tingħata mingħajr ma jitqies il-hin tad-dijalisi.

Minhabba li hemm aġġustament fid-doża bbażat fuq il-funzjoni tal-kliewi, hija rrakkomandata stima tal-funzjoni tal-kliewi qabel ma jinbada sitagliptin u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem.

#### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx għalfejn bidla fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment epatiku hafif jew moderat. Sitagliptin ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi u għandu jkun hemm attenzjoni (arasezzjoni 5.2).

Madankollu, minhabba li sitagliptin jitneħħa b'mod primarju mill-kliewi, indeboliment epatiku qawwi mhux mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sitagliptin.

#### *Anzjani*

M'hemmx għalfejn bidla fid-doża minhabba l-età.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Sitagliptin m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena minhabba effikaċja insuffiċjenti. *Data* disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1, u 5.2. Sitagliptin ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriki taħt l-età ta' 10 snin.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Sitagliptin SUN jista' jittiehed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

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

#### Ġenerali

Sitagliptin m'għandux jintuża f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 1 jew għall-kura ta' ketoacidożi diabetika.

#### Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu li huwa karatteristiku tal-pankreatite akuta: uġiġħ addominali persistenti u sever. Fejqaq tal-pankreatite ġie osservat wara l-waqfien ta' sitagliptin (bi jew mingħajr kura ta' appoġġ), iżda ġew irrapportati każijiet rari hafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorragika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, sitagliptin u prodotti mediċinali oħrajn li

potenzjalment huma suspettużi għandhom jitwaqqfu; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, sitagliptin m'għandux jinbada mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

### Ipoglicemija meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali anti-iperglicimiċi oħrajn

Fi provi kliniċi ta' sitagliptin bħala terapija waħedha u f'terapija flimkien ma' prodotti mediċinali li mhumiex magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija (i.e. metformin u/jew agonist ta' PPAR $\gamma$ ), ir-rati ta' ipoglicemija li ġew irrappurti b'sitagliptin kienu simili għar-rati f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo. Ipoglicemija ġiet osservata meta sitagliptin intuża flimkien mal-insulina jew ma' sulphonylurea. Għalhekk, biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija, għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' sulphonylurea jew insulina (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment renali

Sitagliptin jiġi eliminat mill-kliwi. Biex fil-plażma jinkisbu konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin jixbhuli dawk ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi, huma rrakkomandati doži aktar baxxi f'pazjenti b'GFR < 45 mL/min, kif ukoll f'pazjenti b'ESRD li jehtiegu dijaliżi tad-demem jew dijaliżi mill-peritonew (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Meta wiehed jikkunsidra l-użu ta' sitagliptin flimkien ma' prodott mediċinali antidijabetiku ieħor, għandhom jiġu ċċekkjati l-kondizzjonijiet għall-użu tiegħu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Ġew irrappurtati rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġjodema u kundizzjonijiet ta' ġilda li titqaxxar inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Il-bidu ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħ fl-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-trattament, b'xi rapporti jseħħu wara l-ewwel doża. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, sitagliptin għandu jitwaqqaf. Kawżi potenzjali oħrajn għall-episodju għandhom jiġu valutati, u għandu jinbada trattament alternattiv għad-dijabete.

### Pemfigojd bulluż

Wara t-tqegħid fis-suq kien hemm rapporti ta' pemfigojd bulluż f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluż sitagliptin. Jekk ikun issuspettat pemfigojd bulluż, sitagliptin għandu jitwaqqaf.

### Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### Hydrogenated castor oil

Dan il-prodott mediċinali fih żejt hydrogenated castor oil li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

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

### Effetti ta' mediċini oħra fuq sitagliptin

It-tagħrif kliniku ta' hawn taħt jagħti x'jifhem li r-riskju ta' interazzjonijiet b'relevanza klinika ma' prodotti mediċinali mogħtija flimkien huwa baxx.

Studji *in vitro* indikaw li l-enzima prinċipali responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8. F'pazjenti b'funzjoni renali normali, il-metaboliżmu, inkluż dak permezz ta' CYP3A4, għandu biss sehem żgħir fit-tneħħija ta' sitagliptin. Il-metaboliżmu

jista' jkollu sehem iktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fil-każ ta' indeboliment renali qawwi jew marda tal-kliwi fl-aħħar fażi (ESRD - *end-stage renal disease*). Għal din ir-raġuni, jista' jkun li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jibdlu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment renali qawwi jew ESRD. L-effett ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 fil-każ ta' indeboliment renali ma ġiex valutat fi studju kliniku.

Studji ta' trasport *in vitro* wrew li sitagliptin huwa sustrat għal p-glycoprotein u organic anion transporter-3 (OAT3). It-trasport ta' sitagliptin li kien medjat minn OAT3 kien inibit *in vitro* minn probenecid, għalkemm ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti huwa meqjus li hu baxx. Ma ġietx evalwata *in vivo* l-amministrazzjoni fl-istess hin ta' inibituri ta' OAT3.

*Metformin*: L-amministrazzjoni flimkien ta' dozi multipli darbtejn kuljum ta' 1 000 mg ta' metformin ma' 50 mg ta' sitagliptin ma biddilx b'mod sinifikanti l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

*Ciclosporin*: Sar studju biex iqis l-effett ta' ciclosporine, inibitur qawwi ta' p-glycoprotein, fuq l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin. L-amministrazzjoni flimkien ta' doża orali waħda ta' 100 mg ta' sitagliptin u doża orali waħda ta' 600 mg ta' ciclosporine kattar l-AUC u  $C_{max}$  ta' sitagliptin b'madwar 29 % u 68 %, rispettivament. Dawn il-bidliet fl-effetti farmakokinetiċi ta' ciclosporine ma tqisux li għandhom relevanza klinika. It-tnehhija mill-kliwi ta' sitagliptin ma tbiddlitx b'mod sinifikanti. Għalhekk, ma kienx mistenni li jkun hemm interazzjonijiet sinifikanti ma' inibituri oħra ta' p-glycoprotein.

#### Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħra

*Digoxin*: Sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma. Wara l-ġhota ta' 0.25 mg digoxin flimkien ma' 100 mg ta' sitagliptin kuljum għal 10 ijiem, l-AUC ta' digoxin fil-plażma żdiedet b'medja ta' 11 %, u  $s-C_{max}$  fil-plażma b'medja ta' 18 %. Ma huwa rrakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' digoxin. Madankollu, pazjenti b'riskju ta' tossiċità ta' digoxin għandhom ikunu mmonitorjati għal dan meta sitagliptin u digoxin jingħataw flimkien.

Tagħrif *in vitro* jagħti x'jifhem li sitagliptin la jinibixxi u l-anqas jinduċi l-isoenzimi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma biddilx b'mod sinifikanti l-effetti farmakokinetiċi ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, u dan ipprova evidenza *in vivo* għal tendenza baxxa ta' interazzjonijiet ma' sustrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, jew trasportatur organiku katjoniku (OCT). Sitagliptin jista' jkun inibitur ħafif ta' p-glycoprotein *in vivo*.

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

### Tqala

M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu ta' sitagliptin f'nisa tqal. Studji fuq l-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva f'dozi għoljin (ara sezzjoni 5.3). Il-potenzjal ta' riskju fil-bnedmin mhux magħruf. Minhabba n-nuqqas ta' informazzjoni dwar l-użu fil-bnedmin, sitagliptin m'għandux jintuża waqt it-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk sitagliptin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bnedmin. Studji fuq l-annimali wrew li sitagliptin jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider. Sitagliptin m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

Dejta mill-annimali ma timplikax li hemm effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa bil-kura ta' sitagliptin. M'hemmx dejta dwar il-bnedmin.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Sitagliptin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wiehed għandu jqis li ġew irrappurtati sturdament u nġhas tqil.

Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija bir-riskju ta' ipoglicemija meta sitagliptin jintuża f'kombinazzjoni ma' sulphonylurea jew mal-insulina.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (4.7 %-13.8 %) u l-insulina (9.6 %) (ara sezzjoni 4.4).

##### Reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taht (Tabella 1) skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

**Tabella 1. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn studji kliniċi kkontrollati bi placebo dwar monoterapija ta' sitagliptin u minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq**

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
tromboċitopenija	Rari
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu risponsi anafilattici <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
ipoglicemija <sup>†</sup>	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
uġiġħ ta' ras	Komuni
sturdament	Mhux komuni
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
mard tal-interstizzju tal-pulmun <sup>*</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
stitikezza	Mhux komuni
rimettar <sup>*</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite akuta <sup>*,†,‡</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite emorraġika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
prurite <sup>*</sup>	Mhux komuni
anġjoedima <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
raxx <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
urtikarja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
vaskulite kutanja <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqbir fil-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
pemfigojd bl-inafet <sup>*</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	

artralġja*	Frekwenza mhux magħrufa
mijaġġja*	Frekwenza mhux magħrufa
uġiġh fid-dahar*	Frekwenza mhux magħrufa
artropatija*	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
funzjoni tal-kliewi indebolita*	Frekwenza mhux magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi*	Frekwenza mhux magħrufa

\*Reazzjonijiet avversi li ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

† Ara sezzjoni 4.4.

‡ Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari hawn taht.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Barra mill-esperjenzi avversi marbuta mal-medicina deskritti fuq, esperjenzi avversi li ġew irrappurtati mingħajr ma tqies jekk il-kawża tagħhom kinitx il-medicina u li sehhew f' mill-inqas 5 % u b' mod aktar komuni f' pazjenti kkurati b' sitagliptin kienu jinkludu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs u nażofaringite. Esperjenzi avversi addizzjonali rrappurtati mingħajr ma tqies jekk il-kawża tagħhom kinitx il-medicina, li sehhew b' mod aktar frekwenti f' pazjenti kkurati b' sitagliptin (li ma laħqux il-livell ta' 5 %, iżda li sehhew b' incidenza ta' > 0.5 % oġġla b' sitagliptin minn dik fil-grupp ta' kontroll) kienu jinkludu osteoartrite u uġiġh fid-dirġajn u fir-riġlejn.

Xi reazzjonijiet avversi kienu osservati b' mod aktar frekwenti fi studji fejn sitagliptin intuża flimkien ma' prodotti medicinali oħra kontra d-dijabete milli fi studji ta' monoterapija b' sitagliptin. Dawn kienu jinkludu ipoglicemija (frekwenza komuni hafna b' sulphonylurea flimkien ma' metformin), influwenza (komuni bl-insulina [flimkien ma' metformin jew mingħajru]), nawsja u rimettar (komuni b' metformin), gass (komuni b' metformin jew pioglitazone), stitikezza (komuni b' sulphonylurea flimkien ma' metformin), edima periferali (komuni b' pioglitazone jew b' pioglitazone flimkien ma' metformin), heġla ta' ngħas u dijarea (mhux komuni b' metformin), u haġq xott (mhux komuni bl-insulina [flimkien ma' metformin jew mingħajru]).

### Popolazzjoni pedjatrika

Fi provi kliniċi b' sitagliptin f' pazjenti pedjatriċi b' dijabete mellitus tat-tip 2 b' età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tar-reazzjonijiet avversi kien komparabbli ma' dak osservat fl-adulti.

### L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari

Il-Prova ta' Valutazzjoni tar-Riżultati Kardjovaskulari b' Sitagliptin (TECOS - *trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin*) kienet tinkludi 7 332 pazjent ittrattati b' sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet  $\geq 30$  u  $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), u 7 339 pazjent ittrattati bi placebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata. Iż-żewġ trattamenti ždiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u l-fattori ta' riskju kardjovaskulari (CV). L-incidenza totali ta' każijiet avversi serji f' pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet tixbah dik f' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata, fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina u/jew xi wieheġ mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-incidenza ta' ipoglicemija severa kienet 2.7 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 2.5 % f' pazjenti ttrattati bi placebo; fost pazjenti li ma kinux qed jużaw insulina u/jew xi wieheġ mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-incidenza ta' ipoglicemija severa kienet 1 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.7 % f' pazjenti ttrattati bi placebo. L-incidenza ta' każijiet ta' pankreatite kkonfermati permezz ta' aġġudikazzjoni kienet 0.3 % f' pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.2 % f' pazjenti ttrattati bi placebo.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott



medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

#### 4.9 Doża eċċessiva

Waqt provi kliniċi kkontrollati f'persuni f' saħħithom, ingħataw doži waħdiet sa 800 mg sitagliptin. Iż-żidiet minimi fi QTc, li ma tqisux klinikament relevanti, kienu osservati fi studju wiehed b' doża ta' sitagliptin ta' 800 mg. M'hemmx esperjenza b' doži ikbar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studji ta' Fażi I b' doži multipli, ma kien hemm l-ebda reazzjoni klinika avversa relatata mad-doża osservata b' sitagliptin b' doži sa 600 mg kuljum għal perjodi sa 10 ijiem u 400 mg kuljum għal perijodi sa 28 jum.

Fil-każ ta' doża eċċessiva, ikun raġonevoli li jintużaw il-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, ngħidu aħna jitneħħa materjal mhux assorbit mill-apparat gastrointestinali, isir monitoraġġ kliniku (inkluż elettrokardjogramma), u tinbeda terapija ta' appoġġ jekk hemm bżonn.

Sitagliptin huwa kemxejn dijaliżabbli. Fi studji kliniċi, bejn wiehed u ieħor 13.5% tad-doża tneħħiet wara sessjoni ta' emodjalisi ta' bejn 3 u 4 sigħat. Tista' titqies l-emodjalisi fit-tul jekk hi klinikament f' waqtha. Mhux magħruf jekk sitagliptin hux dijaliżabbli permezz ta' dijaliżi tal-peritonew.

### 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

#### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), Kodiċi ATC: A10BH01

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Sitagliptin huwa membru ta' klassi ta' sustanzi antiiperglicemiċi orali li jissejhu inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). It-titjib osservat fil-kontroll glicemiku b' dan il-prodott medicinali jista' jiġi medjat billi jtkatru l-livelli tal-ormoni attivi ta' incretin. L-ormoni incretins, li jinkludu l-peptide-1 (GLP-1) li qisu glucagon, u l-polypeptide insulinotropiku li jiddependi mill-glucose (GIP – glucose-dependent insulinotrophic polypeptide), jintreħhew mill-intestini matul il-ġurnata, u l-livelli jogħlew wara ikla. Incretins huma parti mis-sistema endoġena li hija involuta fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostażi tal-glucose. Meta l-koncentrazzjonijiet ta' glucose fid-demmm ikunu normali jew elevati, GLP-1 and GIP ikatru s-sintesi u r-reħa tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa permezz ta' mogħdijiet ta' senjalazzjoni bejn iċ-ċelluli li jinvolvu AMP ċiklika. F'animali bid-dijabete ta' tip 2 il-kura b' GLP-1 jew b' inibituri DPP-4 uriet titjib fil-livell ta' rispons taċ-ċelluli beta għall-glucose, u stimulat kemm tintreħa u l-bijosintesi tal-insulina. F'livelli oġħla ta' insulina, it-tessuti iktar jieħdu insulina. Barra dan, GLP-1 inaqqas it-tnixxija ta' glucagons miċ-ċelluli alfa tal-frixa. Koncentrazzjonijiet inqas ta' glucagons, flimkien ma' livelli oġħla ta' insulina, iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' glucose mill-fwied, li jwassal għal tnaqqis fil-livell ta' glucose fid-demmm. L-effetti ta' GLP-1 u GIP-2 jiddependu mill-glucose b' tali mod li meta l-koncentrazzjonijiet ta' glucose fid-demmm huma baxxi, stimolazzjoni ta' rilaxx tal-insulina u trażzin tat-tnixxija tal-*glucagon* mil-GLP-1, ma humiex osservati. Kemm għal GLP-1 kif ukoll għal GIP, ir-rilaxx tal-insulina jiġi stimulat aktar hekk kif glucose jogħla iktar mill-koncentrazzjonijiet normali. Apparti dan, GLP-1 ma jfjixkilx ir-rispons normali tal-glucagon għall-ipoglicemija. L-attività ta' GLP-1 u GIP hija limitata mill-enzima DPP-4, li malajr tidrolizza l-ormoni *incretin* biex b'hekk tipproduċi prodotti inattivi. Sitagliptin tipprevjeni l-idroliżi tal-ormoni *incretin* mill-DPP-4, u dan għalhekk iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' forom attivi ta' GLP-1 u GIP fil-plażma. Billi tkattar il-livelli ta' incretin attiv, sitagliptin iwassal biex tintreħa iktar insulina u jonqsu l-livelli ta' *glucagon* b' mod li hu marbut mal-glucose. F'pazjenti b' dijabete tat-tip 2 bl-iperglicemija, dawn il-bidliet fil-livelli tal-insulina u glucagon inaqqsu l-emoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) u jnaqqsu l-livelli ta' koncentrazzjonijiet ta' glucose meta sajjem u wara l-ikel. Il-mekkaniżmu ta' sitagliptin marbut ma' glucose huwa distint mill-mekkaniżmu ta' sulphonylureas, li jżidu s-sekrezzjoni tal-insulina anki meta l-livelli ta' glucose huma baxxi u

jistgħu jwasslu għal ipoglicemija f'pazjenti ta' dijabete tat-tip 2 u f'individwi normali. Sitagliptin huwa inibitur qawwi u selettiv ta' l-enzima DPP-4 u ma jrażżanx l-enzimi DPP-8 u DPP-9 li huma relatati mill-qrib, f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi.

Fi studju ta' jumejn f'individwi b'saħħithom, sitagliptin waħdu żied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1, filwaqt li metformin waħdu żied il-konċentrazzjonijiet attivi u totali ta' GLP-1 f'livelli simili. L-għoti fl-istess hin ta' sitagliptin u metformin kellu effett addittiv fuq il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GLP-1. Sitagliptin, iżda mhux metformin, żied il-konċentrazzjonijiet attivi ta' GIP.

### Effikaċja klinika u sigurtà

B'mod ġenerali, sitagliptin tejjeb il-kontroll glicemiku meta użat bħala monoterapija jew f'kura ta' kombinazzjoni f'pazjenti adulti b'dijabete tat-tip 2 (ara t-Tabella 2).

Saru żewġ studji biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà ta' terapija b'sitagliptin waħdu. Il-kura b'sitagliptin 100 mg darba kuljum bħala monoterapija wasslet għal titjib sinifikanti fil-HbA<sub>1c</sub>, fil-livell ta' glucose fil-plażma meta sajjem (FPG – fasting blood glucose), u fil-livell ta' glucose saġhtjen wara l-ikel (PPG ta' saġhtejn), meta mqabbel mal-plaċebo f'żewġ studji, wiehed ta' 18-il ġimgħa u l-ieħor ta' 24 ġimgħa. It-titjib f'markaturi sostitutivi tal-funzjoni taċ-ċelluli beta, inkluż HOMA-β (Mudell Omeostatiku ta' Assessjar-β (Homeostasis Model Assessment)), il-proporzjon bejn proinsulina u insulina, u l-kejl tar-rispons taċ-ċelluli beta minn kampjuni meħuda frekwentament fit-test tat-tolleranza għall-ikel ġew osservati. L-inċidenza li ġiet osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti li ġew ikkurati b'sitagliptin kienet bħal tal-plaċebo. Il-piż tal-ġisem ma żdiedx mil-linja bażi bit-terapija b'sitagliptin, la fi studju wiehed u l-anqas fl-ieħor imqabbel ma' tnaqqis żgħir f'pazjenti li ngħataw il-plaċebo.

Sitagliptin 100 mg darba kuljum wassal għal titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi meta mqabbel ma' plaċebo f'żewġ studji ta' 24 ġimgħa ta' sitagliptin bħala terapija miżjuda, wiehed flimkien ma' metformin u l-ieħor flimkien ma' pioglitazone. Il-bidla mil-linja bażi tal-piż tal-ġisem kienet simili għal pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbel mal-plaċebo. F'dawn l-istudji kien hemm inċidenza simili għall-ipoglicemija rappurtata għal pazjenti kkurati bi sitagliptin jew plaċebo.

Ġie mfassal studju ta' 24 ġimgħa b'kontroll bi plaċebo biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) meta miżjud ma' glimepiride waħdu jew glimepiride flimkien ma' metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glimepiride waħdu jew glimepiride ma' metformin wassal għal titjib sinifikanti fil-parametri glikemiċi. Pazjenti kkurati bi sitagliptin kellhom żieda żgħira fil-piż tal-ġisem meta mqabbla ma' dawk li ħadu l-plaċebo.

Ġie mfassal studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bil-plaċebo sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud mal-kombinazzjoni ta' pioglitazone u metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' pioglitazone u metformin gābet titjib sinifikanti fil-parametri glikemiċi. Il-bidla mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem kienet simili għall-pazjenti kkurati b'sitagliptin meta mqabbla mal-plaċebo. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ukoll simili f'pazjenti kkurati b'sitagliptin jew bi plaċebo.

Ġie mfassal studju kkontrollat bi plaċebo ta' 24 ġimgħa sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) miżjud ma' insulina (f'doża stabbli għal mill-inqas 10 ġimgħat) bi jew mingħajr metformin (għallinqas 1 500 mg). F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mħallta minn qabel, id-doża medja ta' kuljum kienet 70.9 U/kuljum. F'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu insulina mhux imħallta minn qabel (intermedja/tagixxi fit-tul), id-doża medja ta' kuljum kienet 44.3 U/kuljum. Iż-żieda tal-insulina ma' sitagliptin ipprovdiet titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi. Ma kien hemm ebda bidla sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem fi grupp jew ieħor.

Fi studju fattorjali ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo ta' terapija inizzjali, sitagliptin 50 mg darbtejn kuljum f'kombinazzjoni ma' metformin (500 mg jew 1 000 mg darbtejn kuljum) irriżulta f'titjib sinifikanti fil-parametri glicemiċi meta mqabbel ma' monoterapija waħda jew l-oħra. It-tnaqqis fil-piż tal-ġisem bil-kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin kien simili għal dak osservat b'metformin waħdu jew bi plaċebo; ma kien hemm ebda bidla mil-linja bażi għal pazjenti fuq sitagliptin waħdu. L-

inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili għall-gruppi ta' trattament kollha.

**Tabella 2: Riżultati ta' HbA<sub>1c</sub> fi studji ta' monoterapija kkontrollata bi placebo u studji ta' terapija ta' kombinazzjoni \***

Studju	Linja bażi medja HbA <sub>1c</sub> (%)	Bidla medja mil-linja bażi HbA <sub>1c</sub> (%)†	Bidla medja kkoreġuta bi placebo f' HbA <sub>1c</sub> (%)† (95 % CI)
<b>Studji ta' Monoterapija</b>			
Sitagliptin 100 mg darba kuljum <sup>§</sup> (N= 193)	8	-0.5	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum <sup>%</sup> (N= 229)	8	-0.6	-0.8‡ (-1, -0.6)
<b>Studji ta' Terapija ta' Kombinazzjoni</b>			
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapijata' metaformin għaddiena <sup>%</sup> (N=453)	8	-0.7	-0.7‡ (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapijabi glimepiride għaddiena <sup>%</sup> (N=102)	8.4	-0.3	-0.6‡ (-0.8, -0.3)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin għaddiena <sup>%</sup> (N=115)	8.3	-0.6	-0.9‡ (-1.1, -0.7)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija li tkun qieghda tittiehed b'pioglitazone + metformin <sup>#</sup> (N=152)	8.8	-1.2	-0.7‡ (-1, -0.5)
Terapija inizjali (darbtejn kuljum) <sup>%</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4	-1.6‡ (-1.8, -1.3)
Terapija inizjali (darbtejn kuljum) <sup>%</sup> : Sitagliptin 50 mg + metformin 1 000 mg (N=178)	8.8	-1.9	-2.1‡ (-2.3, -1.8)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija għaddejja 'l hin kollu tal-insulina (+/- metformin) <sup>%</sup> (N=305)	8.7	-0.6¶	-0.6‡,¶ (-0.7, -0.4)

\* Il-Popolazzjoni tal-Pazjenti Kollha Trattati (analizi tal-intenzjoni biex isir trattament).

† L-inqas kwadri tfisser aġġustament għal status ta' terapija anti-iperglicemika preċedenti u valur tal-linja bażi.

‡ p<0.001 meta mqabbel ma' placebo jew placebo + trattament ta' kombinazzjoni.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 18.

% HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 24.

# HbA<sub>1c</sub> (%) f' ġimgha 26.

¶ Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-użu tal-metformin fi Żjara 1 (iva/le), l-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imhallta minn qabel vs. mhux imhallta minn qabel [taġixxi f'hin intermedju – jew taġixxi għal hin twil]), u valur tal-linja bażi. Kura skont l-interazzjonijiet tal-istratum (użu tal-metformin u l-użu tal-insulina) ma kinitx sinifikanti (p > 0.10).

Tfassal studju attiv ta' 24 ġimġha b'kontroll (ta' metaformin) biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum (N=528) meta mqabbel ma' metaformin (N=522) f'pazjenti b'kontroll glicemiku mhux adegwat fuq dieta u eżerċizzju u li ma kinux fuq terapija kontra l-iperglicemija (ma hadux it-terapija għal mill-inqas 4 xhur). Id-doża medja ta' metaformin kienet madwar 1 900 mg kuljum. It-tnaqqis f'HbA<sub>1c</sub> mill-valuri tal-linja bażi medji ta' 7.2 % kien ta' -0.43 % għal sitagliptin u -0.57 % għal metformin (Skont l-Analizi tal-Protokoll). L-inċidenza ġenerali ta' reazzjonijiet gastrointestinali avversi meqjusin bhala relatati mal-medicina f'pazjenti kkurati b'sitagliptin kienet ta' 2.7 % meta mqabbla ma' 12.6 % f'pazjenti ikkurati b'metaformin. L-inċidenza ta' ipoglicemija ma kinitx ferm differenti bejn il-gruppi tal-kura (sitagliptin, 1.3 %; metformin, 1.9 %). Il-piż tal-ġisem naqas mil-linja bażi fiż-żewġ gruppi (sitagliptin, -0.6 kg; metformin -1.9 kg).

Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f'pazjenti li ma kellhomx kontroll glicemiku tajjeb b'kura ta' metformin biss, sitagliptin kien simili għal glipizide biex inaqqas l-HbA<sub>1c</sub>. Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp imqabbel kienet ta' 10 mg kuljum b'madwar 40 % tal-pazjenti li kienu jeħtieġu doża ta' glipizide ta' ≤5 mg kuljum għal kemm dam l-istudju. Madankollu, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' sitagliptin li waqfu minhabba nuqqas ta' effikaċja milli mill-grupp ta' glipizide. Pazjenti ttrattati b'sitagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem meta mqabbla ma' żieda fil-piż sinifikanti f'pazjenti mogħtija glipizide (-1.5 vs. +1.1 kg). F'dan l-istudju, il-proporzjon bejn il-proinsulina u l-insulina, li hu indikatur tal-effiċjenza tas-sinteżi u r-rilaxx tal-insulina, tjiieb b'kura b'sitagliptin u ddeterjora b'kura bi glipizide. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp li kien qed jiehu sitagliptin (4.9 %) kienet inqas b'mod sinifikanti minn dik tal-grupp fuq glipizide (32 %).

Studju ta' 24 ġimġha kkontrollat bi placebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqqas il-bżonn tal-insulina meta jiżdied ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1 500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. L-HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi kien ta' 8.74 % u d-doża tal-insulina fil-linja bażi kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mghallma biex jagħmlu titrazzjoni tad-doża tagħhom ta' insulin glargine abbażi tal-valuri taz-zokkor fid-demem waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. F'Ġimġha 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u 24 IU/jum f'pazjenti kkurati bi placebo. It-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) kien ta' -1.31 % meta mqabbel ma' -0.87 % f'pazjenti kkurati bi placebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru), differenza ta' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 25.2 % f'pazjenti kkurati b' sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) u 36.8 % f'pazjenti kkurati bi placebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru). Id-differenza kienet l-aktar minhabba perċentwal oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo li kellhom 3 episodji jew aktar ta' ipoglicemija (9.4 vs. 19.1 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-inċidenza ta' ipoglicemija qawwija.

Studju li qabbel sitagliptin b'doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum ma' glipizide b'doża ta' 2.5 sa 20 mg/jum sar f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliewi. Dan l-istudju kien jinvolvi 423 pazjent b'indeboliment kroniku tal-kliewi (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli ta' < 50 mL/min). Wara 54 ġimġha, it-tnaqqis medju ta' HbA<sub>1c</sub> mill-linja bażi kien -0.76 % b'sitagliptin u -0.64 % bi glipizide (Analizi skont il-Protokoll). F'dan l-istudju, l-effikaċja u l-profil ta' sigurtà ta' sitagliptin b'doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum ġeneralment kien jixbah lil dak li kien osservat fi studji oħrajn ta' monoterapija f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' sitagliptin (6.2 %) kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti minn dik fil-grupp ta' glipizide (17 %). Kien hemm ukoll differenza sinifikanti bejn il-gruppi rigward il-bidla fil-piż tal-ġisem mil-linja bażi (sitagliptin -0.6 kg; glipizide +1.2 kg).

Studju ieħor li qabbel sitagliptin b'doża ta' 25 mg darba kuljum ma' glipizide b'doża ta' 2.5 sa 20 mg/jum sar f'129 pazjent b'ESRD li kienu fuq id-dijalisi. Wara 54 ġimġha, it-tnaqqis medju f'HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi kien -0.72 % b'sitagliptin u -0.87 % bi glipizide. F'dan l-istudju, il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin b'doża ta' 25 mg darba kuljum kien fil-biċċa l-kbira jixbah lil dak osservat fi studji oħra ta' monoterapija f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-inċidenza ta'

ipoglicemija ma kinitx differenti b' mod sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura (sitagliptin, 6.3 %; glipizide, 10.8 %).

Fi studju ieħor li kien jinvolvi 91 pazjent b' dijabete tat-tip 2 u indeboliment kroniku tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min), is-sigurtà u t-tollerabbiltà ta' kura b' sitagliptin bid-doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum kienu fil-biċċa l-kbira jixbhu lil dawk tal-plaċebo. Barra dan, wara 12-il ġimgħa, it-tnaqqis medju ta' HbA<sub>1c</sub> (sitagliptin -0.59 %; plaċebo -0.18 %) u FPG (sitagliptin -25.5 mg/dL; plaċebo -3 mg/dL) kienu fil-biċċa l-kbira jixbhu lil dawk osservati fi studji oħrajn ta' monoterapija fuq pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

It-TECOS kien studju każwali f' 14 671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata b' HbA<sub>1c</sub> ta' ≥ 6.5 sa 8 % b' mard CV stabbilit li rċivew sitagliptin (7 332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew plaċebo (7 339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b' eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ma kellhomx jiġu rreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2 004 pazjent ta' ≥ 75 sena u 3 324 pazjent b' indeboliment tal-kliewi (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f' HbA<sub>1c</sub> bejn il-gruppi ta' sitagliptin u l-plaċebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27); p < 0.001.

L-iskop finali kardjovaskulari primarju kien kompost tal-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli. Skopijiet finali kardjovaskulari sekondarji kienu jinkludu l-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali; l-ewwel okkorrenza tal-komponenti individwali tal-kompost primarju; mortalità minn kull kawża; u rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza kongestiva tal-qalb.

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta żdied mal-kura tas-soltu, ma żiedx ir-riskju ta' każijiet kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel mal-kura tas-soltu mingħajr sitagliptin f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 (Tabella 3).

**Tabella 3. Rati tar-Riżultati Komposti Kardjovaskulari u Riżultati Sekondarji l-Aktar Importanti**

	Sitagliptin 100 mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	Valur p <sup>†</sup>
	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*		
<b>Analizi fil-Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata</b>						
<b>Numru ta' pazjenti</b>	7 332		7 339			
<b>Skop Finali Kompost Primarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar għal angina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001
<b>Skop Finali Kompost Sekondarju</b> (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
<b>Riżultat Sekondarju</b>						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89–1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaċi kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Rikoverar l-isptar minhabba angina mhux stabbli	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419

Mewt minn kull kawża	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
Rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb <sup>‡</sup>	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

\* Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent hija kkalkulata bhala  $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'każ} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eliġibbli ta' esponiment għas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$ .

<sup>†</sup> Ibbażat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-reġjun. Għall-iskopijiet finali komposti, il-valuri p jaqblu ma' test ta' nuqqasta' inferjorità li jfittex li juri li l-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3. Għall-iskopijiet finali l-oħrajn kollha, il-valurip jaqblu ma' test ta' differenzi fir-rati ta' periklu.

<sup>‡</sup> L-analizi ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb giet aġġustata għal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi.

## Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju ta' 54 ġimgħa fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza kienet qed tingħata biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux fuq terapija kontra l-iperqliċemija għal mill-inqas 12-il ġimgħa (b'HbA1c 6.5% sa 10%) jew li kienu fuq doża stabbli ta' insulina għal mill-inqas 12-il ġimgħa (b'HbA1c 7% sa 10%). Il-pazjenti ġew magħżula b'mod arbitrarju għal sitagliptin 100 mg darba kuljum jew placebo għal 20 ġimgħa.

Il-medja tal-HbA1c fil-linja bażi kienet ta' 7.5%. It-trattament b'sitagliptin 100 mg ma pprovdix titjib sinifikanti fl-HbA1c f'ġimgħa 20. It-tnaqqis fl-HbA1c f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin (N=95) kien ta' 0% meta mqabbel ma' 0.2% f'pazjenti ttrattati bi placebo (N=95), differenza ta' -0.2% (CI ta' 95%: -0.7, 0.3). Ara sezzjoni 4.2.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni orali ta' doża ta' 100 mg f'individwi f'saħħithom, sitagliptin kien assorbit malajr, b'koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $T_{\max}$  medjana) jintlahqu minn siegħa sa 4 sigħat wara d-doża, l-AUC medja ta' sitagliptin fil-plażma kienet ta' 8.52  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ,  $C_{\max}$  kienet 950 nM. Il-bijodisponibilità assoluta ta' sitagliptin hija bejn wieħed u iehor 87 %. Billi t-teħid ta' ikla b'ammont għoli ta' xaħam ma' sitagliptin ma kellu l-ebda effett fuq l-effetti farmakokinetiċi, sitagliptin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Il-proporzjonalità mad-doża ma gietx stabbilita għal  $C_{\max}$  u  $C_{24\text{hr}}$  ( $C_{\max}$  tkattar b'mod ikbar mill-proporzjon mad-doża u  $C_{24\text{hr}}$  tkattar b'mod inqas mill-proporzjon mad-doża).

### Distribuzzjoni

Il-volum medju ta' distribuzzjoni fi stat fiss wara doża waħda fil-vina ta' 100 mg ta' sitagliptin f'individwi f'saħħithom hija ta' madwar 198 litru. Il-proporzjon ta' sitagliptin li hu marbut b'mod reversibbli mal-proteini tal-plażma huwa baxx (38 %).

### Bijotrasformazzjoni

Sitagliptin primarjament jitneħħa mal-awrina bla ma jinbidel, u l-metaboliżmu huwa mogħdija minuri. Madwar 79 % ta' sitagliptin jitneħħa mal-awrina bla ma jinbidel.

Wara doża orali ta' [<sup>14</sup>C]sitagliptin, bejn wieħed u iehor 16 % tar-radjuattività tneħħiet bhala metabolit ta' sitagliptin. Ġew identifikati sitt metaboliti fil-livell ta' traċċa u mhux mistennija li jikkontribwixxu għall-attività inibitorja ta' DPP-4 fil-plażma ta' sitagliptin. Studji *in vitro* indikaw li l-eżima li hi primarjament responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin kienet CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Tagħrif *in vitro* wera li sitagliptin mhux inibitur tal-isoenzimi CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2,

2C19 jew 2B6, u mhux stimulatatur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

### Eliminazzjoni

Wara l-amministrazzjoni ta' doża orali ta' [<sup>14</sup>C]sitagliptin lil individwi f'saħħithom, bejn wieħed u ieħor 100 % tar-radjuattività li giet amministrata tneħħiet fl-ippurgar (13 %) jew l-awrina (87 %) fi żmien ġimgħa mid-dożaġġ. Il-*half-life* terminali  $t_{1/2}$  apparenti wara doża orali ta' 100 mg ta' sitagliptin kienet ta' madwar 12.4-il siegħa. Sitagliptin jakkumula bl-inqas mod b'doži multipli. It-tneħħija renali hija bejn wieħed u ieħor 350 mL/min.

L-eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eskrezzjoni renali u tinvolvi eskrezzjoni attiva mit-tubi. Sitagliptin huwa sustrat għat-trasportatur-3 tal-anjonu organiku uman (hOAT-3 – human organic anion transporter-3), li jista' jkun involut fl-eliminazzjoni renali ta' sitagliptin. Ma gietx stabbilita r-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin. Sitagliptin huwa wkoll sustrat ta' p-glycoprotein, li wkoll jista' jkun involut fit-tneħħija renali ta' sitagliptin. Madankollu, ciclosporine, li hu inibitur ta' p-glycoprotein, ma naqqasx it-tneħħija renali ta' sitagliptin. Sitagliptin mhux sustrat għat-trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma kienx jinbixxi transport permezz ta' OAT3 (IC<sub>50</sub>=160 μM) jew p-glycoprotein (sa 250 μM) f'koncentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament rilevanti. Fi studju kliniku sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma, li jindika li sitagliptin jista' jkun inibitur ħafif ta' p-glycoprotein.

### Karatteristiċi fil-pazjenti

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' sitagliptin ġeneralment kienu simili f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

### Indeboliment renali

Sar studju bil-medicina magħrufa u b'doża waħda biex jevalwa l-effetti farmakokinetiċi ta' doża mnaqqsa ta' sitagliptin (50 mg) f'pazjenti b'indeboliment renali kroniku fi stadji differenti, meta mqabbel mal-individwi ta' kontroll b'saħħithom normali. L-istudju inkluda pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat u sever, kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-omodijalisi. Barra dan, l-effetti ta' indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment tal-kliwi, ħafif, moderat jew qawwi (inkluz ESRD) ġew ivvalutati bl-użu ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta mqabbla ma' individwi normali f'saħħithom bħala kontroll, l-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar 1.2 drabi u 1.6 drabi f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (GFR ≥ 60 sa < 90 mL/min) u pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (GFR ≥ 45 sa < 60 mL/min), rispettivament. Minhabba li żidiet ta' dan il-kobor mhumiex rilevanti b'mod kliniku, aġġustament fid-doża ta' dawn il-pazjenti mhumiex meħtieġ.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'madwar darbtejn f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (GFR ≥ 30 sa < 45 mL/min) u b'madwar 4 darbiet f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (GFR < 30 mL/min), inkluzi pazjenti b'ESRD li kienu fuq l-omodijalisi. Sitagliptin tneħħa xi ftit bl-omodijalisi (13.5 % wara sessjoni ta' emodijalisi ta' bejn 3 u 4 sigħat li bdiet 4 sigħat wara d-dożaġġ). Biex jinkisbu koncentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma jixbhu lil dawk ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi, huma rakkomandati doži aktar baxxi f'pazjenti b'GFR < 45 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment epatiku

M'hemmx għalfejn aġġustment fid-doża għal sitagliptin għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (Puntegġ Child-Pugh ≤ 9). M'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi (Puntegġ Child-Pugh > 9). Madankollu, billi sitagliptin jitneħħa primarjament mill-kliwi,

indeboliment epatiku qawwi mhux mistenni li jaffetwa l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin.

### Anzjani

M'hemmx b'zonn aġġustament tad-doża skont l-età. Meta wiehed iqis l-analiżi farmakokinetika fil-popolazzjoni tat-tagħrif ta' fażi I u fażi II, l-età ma kellhiex impatt kliniku sinifikanti fuq l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin. Individwi anzjani (65 sa 80 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma li kienu bejn wiehed u ieħor ta' 19 % oġġla meta mqabbla ma' individwi iżgħar.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin (doża waħda ta' 50 mg, 100 mg jew 200 mg) ġiet investigata f'pazjenti pedjatriċi (b'età minn 10 snin sa 17-il sena) b'dijabete tat-tip 2. F'din il-popolazzjoni, l-AUC ta' sitagliptin fil-plasma aġġustata għad-doża kienet madwar 18 % inqas meta mqabbla ma' pazjent adulti b'dijabete tat-tip 2 għal doża ta' 100 mg. Din mhijiex meqjusa li hija differenza li għandha sinifikat kliniku meta mqabbla ma' pazjenti adulti abbażi tar-relazzjoni PK/PD fissa bejn id-doži ta' 50 mg u 100 mg. Ma saru l-ebda studji b'sitagliptin f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' <10 snin.

### Karatteristiċi oħra tal-pazjenti

M'hemmx b'zonn bidla fid-doża minhabba sess, razza jew l-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI – body mass index). Dawn il-karatteristiċi m'għandhom l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin skont l-analiżi komposta tat-tagħrif farmakokinetiku ta' fażi I u skont l-analiżi farmakokinetika fil-popolazzjoni tat-tagħrif ta' fażi I u fażi II.

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

Tossiċità renali u fil-fwied ġiet osservata f'annimali gerriema li kienu esposti għal valuri 58 darba iktar mil-livell ta' esponiment fil-bnedmin, fil-waqt li l-livell li fih ma jkunx hemm effett instab li kien ta' 19-il darba l-livell ta' esponiment fil-bnedmin. Ġew osservati anormalitajiet fis-sniien inċizuri ta' firien li ġew esposti għal livelli ta' 67 darba ikbar mil-livell kliniku ta' espożizzjoni; għal dan ir-riżultat il-livell ta' mingħajr effett kien 58 darba bbażat fuq studju fuq il-firien ta' 14-il ġimgħa. Mhix magħrufa r-relevanza ta' dawn ir-riżultati għall-bnedmin. Fi klieb li ġew esposti għal bejn wiehed u ieħor 23 darba l-livell kliniku ta' espożizzjoni ġew osservati sinjali fiżiċi temporanji marbuta mal-kura, li xi wħud minnhom jissuġġerixxu tossiċità newrali, bħal tehid tan-nifs b'halq miftuħ, hrug ta' bżieq, rimettar abjad bir-raġħwa, nuqqas ta' ko-ordinazzjoni tal-muskoli, tregħid, attività mnaqqsa, u/jew pożizzjoni mħatba. Barra minn hekk, b'doži li wasslu għal-livelli ta' espożizzjoni sistemika ta' 23 darba l-livell ta' espożizzjoni fil-bniedem, ġie osservat istologikament deġenerazzjoni fil-muskoli skelettriċi minn ftit sa ftit hafna. Il-livell għal dawn ir-riżultati li fih ma kienx hemm effett instab li kienespożizzjoni ta' 6 darbiet il-livell kliniku.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku sitagliptin ma ntweriex li għandu effett tossiku fuq il-ġeni. Sitagliptin ma kienx iwassal għal riskju ta' kancer fil-ġrieden. Fil-firien, kien hemm inċidenza ikbar ta' adenoma u karcinoma fil-fwied b'espożizzjoni sistemika li kienet 58 darba iktar minn dik fl-umani. Billi l-livell tossiku epatiku ntweri li jikkorelata mal-induzzjoni ta' neoplażja epatika fil-firien, din l-inċidenza ikbar ta' tumuri epatiċi fil-firien aktarx li kienet sekondarja għat-tossiċità epatika kronika f'din id-doża għolja. Minhabba l-margini għoli ta' sigurtà (19-il darba f'dan il-livell ta' mingħajr effett), dawn il-bidliet neoplastiċi m'humiex ikkonsidrati rilevanti għall-bnedmin.

Ma ġewx osservati effetti avversi fuq il-fertilità tal-firien nisa u rġiel li ngħataw sitagliptin qabel u waqt l-akkoppjament.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid li sar fuq il-firien sitagliptin ma wera l-ebda effett avvers

Studji ta' tossiċità fir-riproduzzjoni wrew li kien hemm inċidenza kemxejn ikbar marbuta mal-kura ta'



malformazzjonijiet fil-kustilji fil-guf (kustilji neqsin, ipoplastiċi jew immewġin) fil-friegħ tal-firien li kienu esposti għal dozi sistemiċi iktar minn 29 darba l-livell uman. Fil-fniek kien hemm tossiċità materna fl-livelli ta' espożizzjoni ta' aktar minn 29 darba dawk umani. Minhabba l-marġini għolja ta' sigurtà, dan it-tagħrif ma jissuġġerix li hemm riskju rilevanti għar-riproduzzjoni umana. Sitagliptin jintreha f'ammonti konsiderevoli fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu (proporzjon ħalib/plażma: 4:1).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

calcium hydrogen phosphate (E341)  
crospovidone type A (E1202)  
hydrogenated castor oil  
glycerol dibehenate  
magnesium stearate (E470b)

#### Rita ta' barra

hypromellose 2910/5 (E464)  
titanium dioxide (E171)  
macrogol 6000 (E1521)  
talc (E553b)  
red iron oxide (E172)  
yellow iron oxide (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

2 snin

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali ta' ħażna.

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

Sitagliptin SUN pilloli miksija b'rita huma ppakkjati f'folji PA / Alu / PE + dessikant / HDPE / Alu, f'kaxxi tal-kartun li fihom 28, 56 jew 98 pillola miksija b'rita.

Sitagliptin SUN pilloli miksija b'rita huma wkoll disponibbli fi fliexken HDPE singoli ta' 90 pillola miksija b'rita.

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
L-Olanda

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

##### Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1598/001  
EU/1/21/1598/002  
EU/1/21/1598/003  
EU/1/21/1598/004

##### Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1598/005  
EU/1/21/1598/006  
EU/1/21/1598/007  
EU/1/21/1598/008

##### Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/21/1598/009  
EU/1/21/1598/010  
EU/1/21/1598/011  
EU/1/21/1598/012

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 09 Dicembru 2021

#### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI 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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
L-Olanda

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Ir-Rumanija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju 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 TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita

sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

kartuna għall-folja:

28 pilloli miksija b'rita

56 pilloli miksija b'rita

98 pilloli miksija b'rita

kartuna għall-flixkun:

90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
L-Olanda

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

EU/1/21/1598/001	28 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/002	56 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/003	98 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/004	90 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitagliptin SUN 25 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN





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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

 Sun Pharma

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita  
90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Logo Sun Pharma

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita

sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

kartuna għall-folja:

28 pilloli miksija b'rita

56 pilloli miksija b'rita

98 pilloli miksija b'rita

kartuna għall-flixkun:

90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
L-Olanda

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

EU/1/21/1598/005	28 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/006	56 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/007	98 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/008	90 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitagliptin SUN 50 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN



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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

 Sun Pharma

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita  
90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Logo Sun Pharma

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita

sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita

kartuna għall-folja:

28 pilloli miksija b'rita

56 pilloli miksija b'rita

98 pilloli miksija b'rita

kartuna għall-flixkun:

90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
L-Olanda

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

EU/1/21/1598/009	28 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/010	56 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/011	98 pilloli miksija b'rita
EU/1/21/1598/012	90 pilloli miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Sitagliptin SUN 100 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN



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

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

Logo Sun Pharma

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha sitagliptin fumarate ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll żejt hydrogenated castor oil. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

pillola miksija b'rita  
90 pilloli miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

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

Logo Sun Pharma

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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



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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita**  
**Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita**  
**Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita**  
sitagliptin

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Sitagliptin SUN u għalxiex jintuża

Sitagliptin SUN fih is-sustanza attiva sitagliptin li hija membru tal-klassi ta' medicini msejha inibituri DPP-4 (inibituri dipeptidyl peptidase-4) li tbaxxi l-livell taz-zokkor fid-demm f'pazjenti adulti li għandhom id-dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-medicina tgħin biex iżżid il-livell ta' insulina li jipproduci l-gisem tiegħek wara ikla u tnaqqas l-ammont ta' zokkor magħmul mill-gisem.

It-tabib tiegħek ordnalek din il-medicina biex jgħinek tnaqqas il-livell taz-zokkor fid-demm, li hu għoli wisq minhabba id-dijabete ta' tip 2 li għandek. Din il-medicina tista' tintuża waħidha jew f'kombinazzjoni ma' ċerti medicini oħrajn (insulina, metformin, sulphonylureas, jew glitazones) li jnaqqsu l-livell taz-zokkor fid-demm, li tista' tkun digà qed tiehu minhabba id-dijabete flimkien ma' pjan ta' ikel u ta' eżercizzju fiżiku.

X'inhni id-dijabete tat-tip 2?

Meta għandek id-dijabete tat-tip 2 għismek ma jipproduci b'żżejjed insulina, u l-insulina li jipproduci għismek ma taħdimx kif suppost. Għismek jista' wkoll jipproduci wisq zokkor. Meta jigri dan, iz- zokkor (glucose) jibda jingema' fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, għama u amputazzjoni.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sitagliptin SUN

#### Tihux Sitagliptin SUN

- jekk inti allergiku għal sitagliptin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) gew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu sitagliptin (ara sezzjoni 4).

Jekk ikollok infafet fil-gilda dan jista' jkun sinjal ta' kondizzjoni msejha pemfigojd bulluż. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek twaqqaf Sitagliptin SUN.

Lit-tabib tiegħek għidlu jekk għandek jew kellek:

- marda tal-frixa (bhal pankreatite)
- haġar fil-fwied, dipendenza fuq l-alkohol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kondizzjonijiet mediċi jistgħu jżidu ċ-ċans tiegħek li jkollok pankreatite (ara sezzjoni 4).
- id-dijabete ta' tip 1
- ketoacidosi dijabetika (komplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, tnaqqis f'daqqa fil-piż, nawżja jew remettar )
- kwalunkwe problemi fil-kliewi fil-passat jew fil-preżent
- reazzjoni allergika għal sitagliptin (ara sezzjoni 4)

X'aktarx li din il-mediċina ma tikkawżax livell baxx ta' zokkor fid-demm billi ma taħdimx meta l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek ikun baxx. Madanakollu, meta din il-mediċina tintuża flimkien ma' mediċina sulphonylurea jew mal-insulina, jista' jkun hemm livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-mediċina ta' sulphonylurea jew tal-insulina tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Tfal u adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena m'għandhomx jużaw din il-mediċina. Mhijiex effettiva fi tfal u adolexxenti bejn l-etajiet ta' 10 snin u 17-il sena. Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina hijiex sikura u effettiva meta tintuża fi tfal li għandhom anqas minn 10 snin.

### **Mediċini oħra u Sitagliptin SUN**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haġt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu digoxin (mediċina li tintuża biex tikkura taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb). Il-livell ta' digoxin fid-demm tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk tkun qed tieħdu ma' sitagliptin.

### **Tqala u treddigh**

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

Inti m'għandekx tieħu din il-mediċina waqt it-tqala.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix mal-ħalib tas-sider. M'għandekx tieħu din il-mediċina jekk qed tredda' jew beħsiebek tredda'.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrappuratati sturdament u nġhas, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-tehid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejhin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża ipoglicemija, li tista' taffettwa l-hila tiegħek li ssuq u li tuża magni jew li taħdem f'post mingħajr bażi sikura fejn titpogġa s-sieq.

### **Sitagliptin SUN fih sodium**

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

### **Sitagliptin SUN fih hydrogenated castor oil**

Jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

### 3. Kif għandek tieġu Sitagliptin SUN

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rrakkomandata s-soltu hija:

- pillola waħda miksija b'rita tal-100 mg
- darba kuljum
- mill-ħalq

Jekk għandek problemi fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jordnalek doži aktar baxxi (bħal 25 mg jew 50 mg).

Inti tista' tieġu din il-medicina mal-ikel jew mingħajru.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek din il-medicina waħidha jew flimkien ma' ċerti medicini oħra li jbaħxu l-livell taz-zokkor fid-demm.

Id-dieta u l-eżerċizzju fiżiku jistgħu jgħinu biex għismek juża z-zokkor fid-demm aħjar. Waqt li qed tieġu sitagliptin importanti li tibqa' fuq il-programm ta' dieta u eżerċizzju fiżiku li jirrikmandalek it-tabib.

#### **Jekk tieġu Sitagliptin SUN aktar milli suppost**

Jekk tieġu doża akbar ta' din il-medicina minn dik li ordnalek it-tabib, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

#### **Jekk tinsa tieġu Sitagliptin SUN**

Jekk taqbez doża, ħudha malli tiftakar. Jekk ma tiftakarx sakemm isir il-ħin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li nsejt tieġu u erga' ibda b'mod normali. M'għandekx tieġu doża doppja ta' din il-medicina.

#### **Jekk tieqaf tieġu Sitagliptin SUN**

Kompli hu din il-medicina sakemm idum jordnahielek it-tabib tiegħek biex inti tkompli tgħin il-kontroll taz-zokkor fid-demm tiegħek. Inti m'għandekx tieqaf tieġu din il-medicina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAF sitagliptin u kkuntattja tabib immedjament jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġh qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Jekk inti għandek reazzjoni allergika serja (frekwenza mhux magħrufa), inkluż raxx, horriqija, infafet fil-gilda/gilda titqaxxar u nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fl-ilsien, u fil-griżmejn li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tieġu n-nifs jew biex tibra', waqqaf din il-medicina u ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jordnalek medicina biex tikkura r-reazzjoni allergika tiegħek u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji wara li žiedu sitagliptin ma' metformin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni): livell baxx ta' zokkor fid-demmm, dardir, gass, rimettar.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): uġiġħ fl-istonku, dijarea, stitikezza, hedla.

Xi pazjenti esperjenzaw tipi differenti ta' skumdità fl-istonku meta bdew jieħdu l-kombinazzjoni ta' sitagliptin u metformin flimkien (il-frekwenza hija komuni).

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji meta kienu qed jieħdu sitagliptin flimkien ma' sulphonylurea u metformin:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni): livell baxx ta' zokkor fid-demmm

Komuni: stitikezza

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji meta kienu qed jieħdu sitagliptin u pioglitazone:

Komuni: gass, nefha fl-idejn jew fir-riglejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jieħdu sitagliptin flimkien ma' pioglitazone u metformin:

Komuni: nefha fl-idejn jew fir-riglejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jieħdu sitagliptin flimkien mal-insulina (bi jew mingħajr metformin):

Komuni: influwenza

Mhux komuni: ħalq xott

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji li ġejjin meta kienu qed jieħdu sitagliptin waħdu fi studji kliniċi, jew waqt li kien qed jintuża waħdu u/jew flimkien ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġie approvat:

Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-demmm, uġiġħ ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieher imblukkat jew inixxi u ġriżmejn misluħin, osteoartrite, uġiġħ fid-dirġajjn jew fir-riglejn.

Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhux magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Sitagliptin SUN**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx ma tintlaħaqx mit-tfal.

M'għandekx tuża din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar. Din il-mediċina ma għandhiex bżonn ta' kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Sitagliptin SUN

- Is-sustanza attiva hija sitagliptin:
  - o Kull pillola miksija b'rita ta' Sitagliptin SUN 25 mgfiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.
  - o Kull pillola miksija b'rita ta' Sitagliptin SUN 50 mgfiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.
  - o Kull pillola miksija b'rita ta' Sitagliptin SUN 100 mgfiha sitagliptin fumarate, ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - o Il-qalba tal-pillola: calcium hydrogen phosphate (E341), crospovidone type A (E1202), hydrogenated castor oil, glycerol dibehenate, magnesium stearate (E470b).
  - o Il-kisja b'rita: hypromellose 2910/5 (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 6000 (E1521), talc (E553b), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

### Kif jidher Sitagliptin SUN u l-kontenut tal-pakkett

- Sitagliptin SUN 25 mg pilloli miksija b'rita: kulur roża ċar, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 6 mm x 3 mm, imnaqqxa b'F1 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.
- Sitagliptin SUN 50 mg pilloli miksija b'rita: kulur beige ċar, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 8 mm x 4 mm, imnaqqxa b'F2 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.
- Sitagliptin SUN 100 mg pilloli miksija b'rita: kulur beige, pilloli miksija b'rita tondi, id-dimensjonijiet madwar 10 mm x 4.5 mm, imnaqqxa b'F3 fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Sitagliptin SUN pilloli miksija b'rita huma ppakkjati f'folji PA / Alu / PE + dessikant / HDPE / Alu. Huma disponibbli f'daqsijiet ta' pakketti ta' 28, 56 jew 98 pillola miksija b'rita.

Sitagliptin SUN pilloli miksija b'rita huma wkoll disponibbli f'pakketti li fihom flixkun HDPE wieħed ta' 90 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
L-Olanda

### Manifattur

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132JH Hoofddorp  
L-Olanda

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj-Napoca, 400632  
Ir-Rumanija

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

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/**

**Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/  
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/  
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/  
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Niderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Paises Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna

Tel./тел./tlf./τηλ./Sími/τηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

### **Deutschland**

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

Tel. +49 (0) 214 40399 0

### **España**

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

### **France**

Sun Pharma France

11-15, Quai de Dion Bouton

92800 Puteaux

France

Tel. +33 1 41 44 44 50

### **Italia**

Sun Pharma Italia Srl

Viale Giulio Richard, 1

20143 Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

### **Polska**

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.

ul. Kubickiego 11

02-954 Warszawa

Polska

Tel. +48 22 642 07 75

### **România**

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

Tel. +40 (264) 501 500

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sun Pharma UK Limited  
6-9 The Square  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1FW  
United Kingdom  
Tel. +44 (0) 208 848 8688

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'**

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