

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglatro 5 mg pilloli miksija b'rita
Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Steglatro 5 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 5 mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf
Kull pillola fiha 28 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha 15-il mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf
Kull pillola fiha 85 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Steglatro 5 mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita, roża, 6.4 x 6.6 mm, b'forma trijangolari, imnaqqxa b'"701" fuq naha wahda u bla marki fuq in-naha l-oħra.

Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita
Pilloli miksija b'rita, homor, 9.0 x 9.4 mm, b'forma trijangolari, imnaqqxa b'"702" fuq naha wahda u bla marki fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Steglatro huwa indikat fl-adulti li għandhom 18-il sena u aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 bħala zieda mad-dieta u mal-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku:

- bħala monoterapija f'pazjenti li għalihom l-użu ta' metformin huwa meqjus li mhuwiex xieraq minhabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-treatment tad-dijabete.

(Għal riżultati tal-istudji dwar kombinazzjonijiet u effetti fuq il-kontroll glicemiku ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1.)

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' ertugliflozin hija 5 mg darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw ertugliflozin 5 mg darba kuljum, id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg darba kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku addizzjonali.

Meta ertugliflozin jintuża flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 4.8).

F'pazjenti bi tnaqqis fil-volum, hija rakkomandata li din il-kondizzjoni tiġi kkoreġuta qabel ma jinbada ertugliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu żewġ doži ta' Steglatro fl-istess jum.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Hija rakkomandata valutazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi qabel jinbada Steglatro u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jinbada f'pazjenti bi stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) inqas minn 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

Steglatro għandu jitwaqqaf meta l-eGFR tkun b'mod persistenti inqas minn 45 ml/min/1.73 m² jew il-CrCl tkun b'mod persistenti inqas minn 45 ml/min.

Steglatro m'għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end stage renal disease*), jew li qed jirċievu d-dijalisi, minhabba li mhuwiex mistenni li jkun effettiv f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' ertugliflozin f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied. Ertugliflozin ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied u mhuwiex rakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' ertugliflozin abbażi tal-età. Għandhom jitqiesu l-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Hemm esperjenza limitata bi Steglatro f'pazjenti li għandhom età ta' ≥ 75 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ertugliflozin fit-tfal b'età taħt it-18-il sena għandhom ma għewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Steglatro għandu jittiehed mill-halq darba kuljum filgħodu, mal-ikel jew mingħajr ikel. F'każ li jkun hemm diffikultà biex tinbelgħa, il-pillola tista' titkisser jew titfarrak peress li hija formulazzjoni ta' dożaġġ li terhi l-mediċina b'mod immedjat.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Steglatro m'għandux jintuza f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1.

Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Ertugliflozin jikkawża dijuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari. Għalhekk, tista' ssehh pressjoni baxxa bis-sintomi wara li jinbeda Steglatro (ara sezzjoni 4.8), b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliewi (eGFR inqas minn 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min), pazjenti anzjani (≥ 65 sena), pazjenti fuq id-dijuretiċi jew pazjenti fuq terapija kontra l-ipertensjoni bi storja ta' ipotensjoni. Qabel jinbeda Steglatro, għandu jiġi evalwat l-istat tal-volum u għandu jiġi kkorreġut jekk dan ikun indikat. Immonitorja għal sinjali u sintomi wara li tinbeda t-terapija.

Minhabba l-mod kif jahdem, ertugliflozin jinduċi dijuresi osmotika u jżid il-kreatinina fis-serum u jnaqqas l-eGFR. Żidiet fil-kreatinina fis-serum u tnaqqis fl-eGFR kienu akbar f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (ara sezzjoni 4.8).

F'każ ta' kondizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal telf ta' fluwidi (eż., mard gastrointestinali), huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiżiku, kejl tal-pressjoni, testijiet tal-laboratorju inkluż l-ematokrit) u tal-elettroliti għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu ertugliflozin. Għandu jitqies twaqqif temporanju tat-trattament b'ertugliflozin sakemm jiġi kkorreġut it-telf ta' fluwidi.

Ketoacidozi tad-dijabete

Każijiet rari ta' DKA, inklużi każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 tal-glucose u s-sodium (SGLT2, *sodium glucose co-transporter-2*), u ġew irrappurtati każijiet fi provi kliniċi b'ertugliflozin. F'numru ta' każijiet, il-preżentazzjoni tal-kondizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata biss ta' inqas minn 14-il mmol/l (250 mg/dl) fil-valuri tal-glucose fid-dem. Mhuwiex maghruf jekk huwiex aktar probabbli li ssehh DKA b'dozi oghla ta' ertugliflozin.

Ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, ugiġh fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà fit-tehid tan-nifs, konfużjoni, għeja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal ketoacidozi immedjatement jekk isehhu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-dem tagħhom.

F'pazjenti fejn DKA tkun issuspettata jew tiġi dijanjostikata, it-trattament b'ertugliflozin għandu jitwaqqaf immedjatement.

It-trattament għandu jitwaqqaf għal ftit zmien f'pazjenti li jiddaħhlu l-isptar għal operazzjonijiet serji jew b'mard mediku akut serju. Fiż-żewġ każijiet, it-trattament b'ertugliflozin jista' jinbeda mill-ġdid ladarba l-kondizzjoni tal-pazjent tistabbilixxi.

Qabel jinbeda ertugliflozin, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għall-ketoacidozi.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kondizzjonijiet li jwasslu għal tehid ristrett ta' ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jitnaqqsulhom id-dozi tal-insulina u pazjenti b'żieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba mard mediku

akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Il-bidu mill-ġdid ta' trattament b'inibitur ta' SGLT2 f'pazjenti li kellhom DKA qabel waqt li kienu fuq trattament b'inibitur ta' SGLT2 mhuwiex rakkomandat, hlief jekk jiġi identifikat u riżolt fattur ċar iehor li jkun ippreċipita dan.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ertugliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u ertugliflozin m'għandux jintuża għat-trattament ta' pazjenti b'dijabete tat-tip 1. *Data* limitata minn provi kliniċi tissuġġerixxi li DKA ssehh bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Amputazzjonijiet fir-riġel

Fi studju kliniku li għadu għaddej ta' ertugliflozin miżjud ma' terapija eżistenti f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 bi storja ta' mard kardjovaskulari stabbilit, ġiet osservata żieda ta' madwar 1.2-1.6 drabi fil-kazijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq), f'pazjenti ttrattati b'ertugliflozin. Ġiet osservata wkoll żieda fil-kazijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq), fi studji kliniċi fit-tul b'inibitur iehor ta' SGLT2. Minhabba li ma ġiex stabbilit il-mekkanizmu li jikkawża dan, il-fatturi ta' riskju, apparti mill-fatturi ta' riskju ġenerali, għall-amputazzjoni mhumiex magħrufa.

Qabel ma tibda ertugliflozin, qis fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jżidu r-riskju ta' amputazzjoni. Bħala miżuri ta' prekawzjoni għandu jitqies li pazjenti b'riskju akbar ta' avvenimenti ta' amputazzjoni jiġu mmonitorjati b'attenzjoni u jingħataw pariri professjonali dwar l-importanza ta' kura ta' prevenzjoni tas-saqajn bħala rutina u li jzommu idratazzjoni adegwata. Għandu jitqies ukoll it-twaqqif tat-trattament b'ertugliflozin f'pazjenti li jiżviluppaw avvenimenti li jistgħu jiġu qabel amputazzjoni bħal ulċera fil-ġilda, infezzjoni, osteomijelite jew kankrena fir-riġel.

Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi

L-effikaċja ta' ertugliflozin tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi, u l-effikaċja tonqos f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx tkun assenti f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (ara sezzjoni 4.2).

Steglatro m'għandux jinbeda f'pazjenti b'eGFR inqas minn 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min. Steglatro għandu jitwaqqaf meta l-eGFR tkun b'mod persistenti inqas minn 45 ml/min/1.73 m² jew il-CrCl tkun b'mod persistenti inqas minn 45 ml/min minhabba tnaqqis fl-effikaċja.

Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat kif ġej:

- Qabel jinbeda ertugliflozin u kull tant żmien waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.2).
- Aktar frekwenti f'pazjenti b'eGFR inqas minn 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min.

Ipoglicemija b'uzu flimkien mal-insulina u ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

Ertugliflozin jista' jżid ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintuża flimkien mal-insulina u/jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina, li huma magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' ertugliflozin (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

Ertugliflozin iżid ir-riskju ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali. Fi provi b'inibituri ta' SGLT2, pazjenti bi storja ta' infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali u rġiel li ma kellhomx ċirkonċizzjoni kellhom probabbiltà akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati u ttrattati b'mod xieraq.

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

It-tneħħija tal-glucose fl-awrina tista' tkun assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet fl-apparat

tal-awrina. L-inċidenza ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina ma kinitx differenti b'mod notevoli fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg (4.0% u 4.1%) u fil-grupp tal-placebo (3.9%). Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu hfief jew moderati u ma kien irrappurtat l-ebda każ serju. Għandu jitqies waqfien temporanju ta' ertugliflozin meta wiehed ikun qed jitratta pajelonefrite jew urosepsis.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bhala kankrena ta' Fournier), ġew irrappurtati f'pazjenti nisa u rġiel li kienu qed jieħdu inibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-hajja li jeħtieġ intervent kirurġiku urgenti u trattament antibijotiku.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ikellmu tabib jekk jesperjenzaw tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensitività, eritema jew nefha fiż-żona ġenitali jew perineali, flimkien ma' deni jew telqa. Kun konxju li qabel il-fasciitis nekrotika jistgħu jseħhu infezzjoni uroġenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Steglatro għandu jitwaqqaf u jinbada trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurġika tal-parti affettwata).

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum. Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar li ġew ittrattati b'ertugliflozin, kellhom inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Ertugliflozin huwa mistenni li jkollu effikaċja mnaqqsa f'pazjenti anzjani b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Insuffiċjenza tal-qalb

Esperjenza fil-klassi I-II tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) hija limitata, u ma hemm l-ebda esperjenza fi studji kliniċi b'ertugliflozin fil-klassi III-IV ta' NYHA.

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem, pazjenti li jieħdu Steglatro ikollhom riżultat pożittiv għall-glucose fl-awrina tagħhom. Għandhom jinżaw metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

Interferenza mal-analiżi ta' 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG)

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'analizi ta' 1,5-AG mhux rakkomandat minhabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhux affidabbli għall-istima tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2. Għandhom jinżaw metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

Lactose

Il-pilloli fihom lactose monohydrate. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase, jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretici

Ertugliflozin jista' jżid mal-effett dijuretiku tad-dijuretici u jista' jżid ir-riskju ta' deidratazzjoni u pressjoni baxxa (ara sezzjoni 4.4).

L-insulina u s-sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

L-insulina u s-sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina, bħal ma huma sulphonylureas, jikkawżaw ipoglicemija. Ertugliflozin jista' jżid ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintuza flimkien mal-insulina u/jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina. Għalhekk, tista' tkun meħtieġa doża aktar baxxa tal-insulina jew tas-sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina biex jitnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija meta jintużaw flimkien ma' ertugliflozin (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin

Il-metabolizmu permezz ta' UGT1A9 u UGT2B7 huwa l-mekkaniżmu primarju ta' tnehhija għal ertugliflozin.

Studji ta' interazzjoni li saru f'individwi f'saħħithom, bl-użu tal-mudell ta' doża wahda, jissuggerixxu li l-farmakokinetika ta' ertugliflozin ma tinbidilx b'sitagliptin, metformin, glimepiride, jew simvastatin.

L-ghoti ta' hafna dozi ta' rifampin (induttur ta' UGT u CYP) inaqqas l-AUC u s-C_{max} ta' ertugliflozin b'39% u 15%, rispettivament. Dan it-tnaqqis fl-esponiment mhuwiex meqjus rilevanti b'mod kliniku u għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. M'huwiex mistenni effett rilevanti b'mod kliniku b'indutturi ohra (eż., carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

L-impatt ta' inibituri ta' UGT fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin ma ġiex studjat b'mod kliniku, iżda ż-żieda possibbli fl-esponiment għal ertugliflozin minhabba inibizzjoni ta' UGT mhijiex ikkunsidrata li tkun rilevanti b'mod kliniku.

Effetti ta' ertugliflozin fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohra

Studji dwar interazzjoni li saru f'voluntiera f'saħħithom jissuggerixxu li ertugliflozin ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin, metformin, u glimepiride.

L-ghoti ta' simvastatin flimkien ma' ertugliflozin wassal għal żieda ta' 24% u 19% fl-AUC u s-C_{max} ta' simvastatin, rispettivament, u żieda ta' 30% u 16% fl-AUC u s-C_{max} tal-aċidu ta' simvastatin, rispettivament. Il-mekkaniżmu għaż-żidiet iż-żgħar f'simvastatin u fl-aċidu ta' simvastatin mhuwiex magħruf u ma jiġri permezz ta' inibizzjoni ta' OATP minn ertugliflozin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Hemm *data* limitata mill-użu ta' ertugliflozin f'nisa tqal. Abbażi ta' riżultati minn studji fl-annimali, ertugliflozin jista' jaffettwa l-iżvilupp u l-maturazzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, Steglatro m'għandux jintuza waqt it-tqala.

Treddiġh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' ertugliflozin fil-halib tal-bniedem, dwar l-effetti fuq it-tarbija li qed titredda', jew dwar l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib. Ertugliflozin huwa preżenti fil-halib ta' firien li jkunu qed ireddgħu u kkawża effetti fil-frieh tal-firien li kienu qed ireddgħu. Effetti medjati b'mod farmakoloġiku ġew osservati f'firien żgħażaġh (ara sezzjoni 5.3). Minhabba li l-maturazzjoni tal-kilwa tal-bniedem isseħh *in utero* u matul l-ewwel sentejn tal-hajja meta jista' jseħh l-esponiment mit-treddiġh, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar. Steglatro m'għandux jintuza waqt it-treddiġh.

Fertilità

L-effett ta' ertugliflozin fuq il-fertilità fil-bnedmin ma ġiex studjat. Ma kienu osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità fi studji fl-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ertugliflozin m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Steglatro jintuza flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-nixxija tal-insulina u dwar ir-riskju oġhla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament meta wiehed iqum bilwieqfa (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ġabra ta' provi kkontrollati bil-plaċebo li vvalutaw Steglatro 5 mg u 15-il mg

Il-valutazzjoni primarja tas-sigurtà saret f'ġabra ta' tliet provi ta' 26 ġimgħa, ikkontrollati bil-plaċebo. Ertugliflozin intuża bħala monoterapija fi prova waħda u bħala terapija miżjuda m'ohra f'żewġ provi (ara sezzjoni 5.1). Din id-data tirrifletti esponiment ta' 1,029 pazjent għal ertugliflozin b'tul medju ta' esponiment ta' madwar 25 ġimgħa. Il-pazjenti rċevew ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15-il mg (N=510), jew plaċebo (N=515) darba kuljum.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni matul il-programm kliniku kollu kienu infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vaġina u infezzjonijiet mikotiċi ohra fil-ġenitali tan-nisa. Ketoaċidożi tad-dijabete serja seħhet b'mod rari. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula" għall-frekwenzi u ara sezzjoni 4.4.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati taht huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*). Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: 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).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vaġina u infezzjonijiet mikotiċi ohra fil-ġenitali tan-nisa* [†]
Komuni	Kandida balanite u infezzjonijiet mikotiċi ohra tal-ġenitali fl-irġiel* [†]
Mhux magħrufa	Fasciitis nekrotika tal-perineum (Kankrena ta' Fournier)*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipogicemija* [†]
Rari	Ketoaċidożi tad-dijabete* [†]
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tnaqqis fil-volum* [†]

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Żieda fl-ghamil tal-awrina‡
Mhux komuni	Disurja, Żieda ta' kreatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli†
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Prurite fil-vulva u fil-vaġina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Ghatx§
Investigazzjonijiet	
Komuni	Lipidi mibdula fis-serum¶, Żieda fl-emoglobina**, żieda ta' BUN¶¶

* Ara sezzjoni 4.4.

† Ara s-sottosezzjonijiet taht għal informazzjoni addizzjonali.

‡ Tinkludi: pollakijurja, urġenza biex tagħmel l-awrina, polijurja, żieda fl-ammont tal-awrina li tgħaddi, u awrina bil-lejl.

§ Jinkludi: ghatx u polidipsja.

¶ Bidliet perċentwali medji mil-linja bazi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus placebo, rispettivament, kienu LDL-C 5.8% u 8.4% versus 3.2%; kolesteroli totali 2.8% u 5.7% versus 1.1%; madankollu, HDL-C 6.2% u 7.6% versus 1.9%. Bidliet perċentwali medjani mil-linja bazi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus placebo, rispettivament, kienu trigliceridi -3.9% u -1.7% versus 4.5%.

** Il-proporzjon ta' individwi li kellhom mill-inqas żieda waħda fl-emoglobina > 2.0 g/dL kien oġhla fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg (4.7% u 4.1%, rispettivament) meta mqabbla mal-grupp tal-placebo (0.6%).

¶¶ Il-proporzjon ta' individwi li kellhom kwalunkwe okkorrenza ta' żieda ≥ 50% fil-valuri BUN u valuri >ULN kienu numerikament oġhla fil-grupp ta' ertugliflozin 5 mg u oġhla fil-grupp ta' 15-il mg (7.9% u 9.8%, rispettivament) relattiv għall-grupp tal-placebo (5.1%).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Tnaqqis fil-volum

Ertugliflozin jikkawża dijuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari u reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum. Fil-gabra ta' studji kkontrollati bil-placebo, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati mat-tnaqqis fil-volum (deidratazzjoni, sturdament meta wiehed iqum bilwieqfa, presinkope, sinkope, pressjoni baxxa, u pressjoni ortostatika baxxa) kienet baxxa (< 2%) u ma kinitx differenti b'mod li seta' jiġi nnutat fil-gruppi kollha ta' ertugliflozin u tal-placebo. Fl-analizi tas-sottogruppi fil-gabra akbar ta' studji ta' Fazi 3, individwi b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², individwi b'età ≥ 65 sena u individwi fuq id-dijuretiċi kellhom inċidenza oġhla ta' tnaqqis fil-volum fil-gruppi ta' ertugliflozin meta mqabbla mal-grupp ta' paragon (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). F'individwi b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², l-inċidenza kienet 5.1%, 2.6%, u 0.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u fil-grupp ta' paragon u għal individwi b'eGFR 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², l-inċidenza kienet 6.4%, 3.7%, u 0% rispettivament.

Ipoglicemija

Fil-gabra ta' studji kkontrollati bil-placebo, l-inċidenza ta' ipoglicemija ddokumentata żidedet għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg (5.0% and 4.5%) meta mqabbla mal-placebo (2.9%). F'din il-popolazzjoni, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 0.4% f'kull grupp. Meta ertugliflozin intuża bħala monoterapja, l-inċidenza ta' avvenimenti ipoglicemiċi fil-gruppi ta' ertugliflozin kienet ta' 2.6% fiż-żewġ gruppi u 0.7% fil-grupp tal-placebo. Meta intuża bħala żieda ma' metformin, l-inċidenza ta' avvenimenti ipoglicemiċi kienet ta' 7.2% fil-grupp ta' ertugliflozin 5 mg, 7.8% fil-grupp ta' ertugliflozin 15-il mg u 4.3% fil-grupp tal-placebo.

Meta ertugliflozin żdied ma' metformin u tqabbell ma' sulphonylurea, l-inċidenza tal-ipoglicemija kienet akbar għas-sulphonylurea (27%) meta mqabbla ma' ertugliflozin (5.6% u 8.2% għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament).

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li kienu qed jiehdu insulini, SU, jew meglitinides bħala mediċina fl-isfond, l-ipoglicemija ddokumentata kienet 36%, 27% u 36% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.5).

Ketoacidoži tad-dijabete

Matul il-programm kliniku, ketoacidoži giet identifikata fi 3 minn 3,409 (0.1%) pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u 0.0% tal-pazjenti ttrattati b'sustanza ta' paragun (ara sezzjoni 4.4).

Zieda ta' kreatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli u avvenimenti marbuta mal-kliewi

Iż-zidiet fil-medja tal-kreatinina u t-tnaqqis fil-medja tal-eGFR tal-bidu f'pazjenti ttrattati b'ertugliflozin generalment kienu temporanji waqt trattament kontinwu. Pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja bazi kellhom bidliet medji akbar li ma marrux lura għal-linja bazi f'Gimgha 26; dawn il-bidliet marru lura wara li twaqqaf it-trattament.

Reazzjonijiet avversi marbuta mal-kliewi (eż., hsara akuta fil-kliewi, indeboliment tal-kliewi, stat ta' qabel insuffiċjenza akuta tal-kliewi) jistgħu jseħħu f'pazjenti ttrattati b'ertugliflozin, b'mod partikolari f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi fejn l-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-kliewi kienet 2.5%, 1.3%, u 0.6% f'pazjenti ttrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament.

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Fil-ġabra ta' tliet provi kliniċi kontrollati bil-placebo, infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali tan-nisa (eż., kandidjasi fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, infezzjoni fil-vaġina, vulvite, kandidjasi fil-vulva u fil-vaġina, infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vaġina, vulvovaginite) seħħew f'9.1%, 12%, u 3.0% tan-nisa ttrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament. Fin-nisa t-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħħ f'0.6% u 0% tal-pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u placebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Fl-istess ġabra ta' provi, infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali tal-irġiel (eż., kandida balanite, balanopostite, infezzjoni fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali) seħħew fi 3.7%, 4.2%, u 0.4% tal-irġiel ittrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament. Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali tal-irġiel seħħew b'mod aktar komuni f'irġiel mhux ċirkonċiżi. Fl-irġiel, it-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħħ f'0.2% u 0% tal-pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u bil-placebo, rispettivament. F'każijiet rari, giet irrappurtata fimosis u xi drabi saret ċirkonċiżjoni (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ertugliflozin ma wera l-ebda tossiċità f'individwi f'saħħithom b'dozi wahdiet mill-halq sa 300 mg u hafna dozi sa 100 mg kuljum għal ġimagħtejn. Ma giet identifikata l-ebda possibiltà ta' sintomi u sinjali akuti ta' doża eċċessiva.

F'każ ta' doża eċċessiva, uża l-miżuri ta' sostenn tas-soltu, (eż., neħhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku, u ibda trattament ta' sostenn) skont kif indikat mill-istat kliniku tal-pazjent. It-tneħħija ta' ertugliflozin permezz tal-omodjalisi ma gietx studjata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2), Kodiċi ATC: A10BK04.

Mekkanizmu ta' azzjoni

SGLT2 huwa t-trasportatur predominanti responsabbli għall-assorbiment mill-ġdid tal-glucose mill-filtrat tal-glomeruli lura għal ġoċ-ċirkolazzjoni. Ertugliflozin huwa inibitur potenti, selettiv, u riversibbli ta' SGLT2. Billi jinibixxi SGLT2, ertugliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid mill-kliewi tal-glucose iffiltrat u jbxaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreagixxu għall-glucose, u b'hekk iżid it-tnehhija tal-glucose mal-awrina.

Effetti farmakodinamiċi

Tnehhija tal-glucose mal-awrina u volum tal-awrina

Židiet li jiddependu mid-doża fl-ammont ta' glucose li jitneħħa fl-awrina ġew osservati f'individwi f'sahhithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara għoti ta' doži waħdiet u ta' hafna doži ta' ertugliflozin. Immudellar tar-rispons skont id-doża jindika li ertugliflozin 5 mg u 15-il mg iwasslu għal tnehhija kwazi massima tal-glucose fl-awrina (UGE, *urinary glucose excretion*) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2, billi jipprovdu 87% u 96% tal-inibizzjoni massima, rispettivament.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin ġew studjati f'7 studji kliniċi, ta' Fazi 3, b'hafna ċentri, arbitrarji, ikkontrollati bil-plaċebo jew b'sustanza attiva ta' paragun, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li kienu jinvolvu 4,863 pazjent b'dijabete tat-tip 2, inkluż studju ta' 468 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi. Id-distribuzzjoni tar-razez kienet 76.8% Bojod, 13.3% Asjatiċi, 5.0% Suwed u 4.8% oħrajn. Pazjenti Ispaniċi jew Latino kienu jgħoddu 24.2% tal-popolazzjoni. Il-pazjenti kellhom età medja ta' 57.8 snin (firxa minn 21 sena sa 87 sena), b'25.8% tal-pazjenti b'età ≥ 65 sena u 4.5% b'età ≥ 75 sena.

Ertugliflozin ġie studjat bħala monoterapija u flimkien ma' metformin u/jew inibitur ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). Ertugliflozin ġie studjat ukoll flimkien ma' trattamenti attwali tad-dijabete, inklużi l-insulina u wiehed mis-sulphonylurea, f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'indeboliment moderat tal-kliewi.

Monoterapija

Total ta' 461 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bid-dieta u l-eżerċizzju pparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgħa, arbitrarju, b'hafna ċentri, ikkontrollat bil-plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' monoterapija b'ertugliflozin. Dawn il-pazjenti, li ma kienu qed jirċievu l-ebda trattament antiiperglicemiku fl-isfond, intaġħzlu b'mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew plaċebo darba kuljum (ara Tabella 2).

Tabella 2: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju ikkontrollat bil-plaċebo ta' monoterapija b'Steglatro*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 151	N = 153
Linja bażi (medja)	8.2	8.4	8.1
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.8	-1.0	0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.0 [‡] (-1.2, -0.8)	-1.2 [‡] (-1.4, -0.9)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	44 (28.2) [§]	54 (35.8) [§]	20 (13.1)
Piż tal-Ġisem (kg)	N = 156	N = 152	N = 153
Linja bażi (medja)	94.0	90.6	94.2
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-3.2	-3.6	-1.4
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.8 [‡] (-2.6, -0.9)	-2.2 [‡] (-3.0, -1.3)	

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħzula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wieħed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għat-trattament, għall-hin, għall-medicina antiiperglicemika preċedenti, għall-eGFR fil-linja bażi, u l-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

[§] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo (ibbażat fuq il-paraguni aġġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni loġistika bil-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Ertugliflozin bhala terapija miżjuda flimkien ma' metformin

Total ta' 621 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin ($\geq 1,500$ mg/jum) ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju, b'hafna ċentri, ikkontrollat bil-plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin. Il-pazjenti ntagħzlu b'mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew plaċebo darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b'metformin (ara Tabella 3).

Tabella 3: Riżultati f'Ġimgħa 26 minn studju ikkontrollat bil-plaċebo ta' Steglatro użat flimkien ma' metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 207	N = 205	N = 209
Linja bażi (medja)	8.1	8.1	8.2
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.7	-0.9	-0.0
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	-0.9 [‡] (-1.1, -0.7)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	73 (35.3) [§]	82 (40.0) [§]	33 (15.8)
Piż tal-ġisem (kg)	N = 207	N = 205	N = 209
Linja bażi (medja)	84.9	85.3	84.5
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-3.0	-2.9	-1.3
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.7 [‡] (-2.2, -1.1)	-1.6 [‡] (-2.2, -1.0)	

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħzula b' mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wieħed tal-element varjabbli tar-riżultat.

† Medji tal-*least squares* aġġustati għat-trattament, għall-hin, għall-medicina antiiperglicemika preċedenti (monoterapija b' metformin jew metformin + AHA iehor), għall-eGFR fil-linja bażi (kontinwa), għall-istrat tal-għażla arbitrarja tal-istat tal-menopawsa (irġiel, nisa qabel il-menopawsa, nisa li qeghdin vicin il-menopawsa jew < 3 snin wara l-menopawsa, nisa ≥ 3 snin wara l-menopawsa) u l-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

‡ p ≤ 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

§ p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo (ibbażat fuq il-paraguni aġġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni loġistika bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Studju kkontrollat b' mod attiv ta' ertugliflozin versus glimepiride bħala terapija miżjuda flimkien ma' metformin

Total ta' 1,326 pazjent b' dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b' mod adegwat b' monoterapija ta' metformin ipparteċipaw fi studju ta' 52 ġimgħa, arbitrarju, b' hafna ċentri, ikkontrollat b' sustanza attiva ta' paragon, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin. Dawn il-pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b' metformin (≥ 1,500 mg/jum), intagħzlu b' mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew glimepiride darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b' metformin. Glimepiride inbeda bid-doża ta' 1 mg/jum u żdied bil-mod il-mod sa doża massima ta' 6 jew 8 mg/jum (skont id-doża massima approvata ta' kull pajjiż) jew sad-doża massima ttollerata jew tnaqqas bil-mod il-mod biex tiġi evitata jew immaniġġjata l-ipoglicemija. Id-doża medja ta' kuljum ta' glimepiride kienet 3.0 mg (Ara Tabella 4.)

Tabella 4: Riżultati f'Ġimgha 52 minn studju ikkontrollat b'mod attiv li qabbel Steglatro ma' glimepiride b'hala terapija miżjuda f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15-il mg	Glimepiride
HbA1c (%)	N = 448	N = 440	N = 437
Linja bażi (medja)	7.8	7.8	7.8
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.6	-0.6	-0.7
Differenza minn glimepiride (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 [‡] (-0.0, 0.2)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	154 (34.4)	167 (38.0)	190 (43.5)
Piż tal-Ġisem (kg)	N = 448	N = 440	N = 437
Linja bażi (medja)	87.9	85.6	86.8
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-3.0	-3.4	0.9
Differenza minn glimepiride (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-3.9 (-4.4, -3.4)	-4.3 [§] (-4.8, -3.8)	

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħzula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-riżultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għat-trattament, għall-hin, għall-medicina antiiperglicemika preċedenti (monoterapija jew terapija b'zewġ medicini), għall-eGFR fil-linja bażi (kontinwa) u l-interazzjoni tal-hin skont it-trattament. Il-hin għe trrattat b'hala element varjabbli kategoriku.

[‡] In-nuqqas ta' inferjorità jiġi ddikjarat meta l-*upper bound* tal-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) *two-sided* ta' 95% għad-differenza medja jkun inqas minn 0.3%.

[§] p < 0.001 imqabbel ma' glimepiride.

Studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin b'hala terapiji miżjuda flimkien ma' metformin

Total ta' 1,233 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju, b'hafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin 100 mg imqabbel mal-komponenti individwali. Pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin ($\geq 1,500$ mg/jum) intaġħzlu b'mod arbitrarju għal wiehed minn hames gruppi ta' trattament attiv: ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg, sitagliptin 100 mg, jew sitagliptin 100 mg flimkien ma' 5 mg jew 15-il mg ertugliflozin mogħtija darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b'metformin (ara Tabella 5).

Tabella 5: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju dwar fatturi b'Steglatro u sitagliptin bhala terapija miżjuda flimkien ma' metformin imqabbla mal-komponenti individwali wahedhom*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15-il mg	Sitagliptin 100 mg	Steglatro 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Steglatro 15-il mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Linja bażi (medja)	8.6	8.6	8.5	8.6	8.6
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-1.0	-1.1	-1.1	-1.5	-1.5
Differenza minn Sitagliptin				-0.4 [‡] (-0.6, -0.3)	-0.5 [‡] (-0.6, -0.3)
Steglatro 5 mg				-0.5 [‡] (-0.6, -0.3)	
Steglatro 15-il mg					-0.4 [‡] (-0.6, -0.3)
(medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)					
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	66 (26.4)	79 (31.9)	81 (32.8)	127 [§] (52.3)	120 [§] (49.2)
Piż tal-Ġisem (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Linja bażi (medja)	88.6	88.0	89.8	89.5	87.5
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-2.7	-3.7	-0.7	-2.5	-2.9
Differenza minn Sitagliptin				-1.8 [‡] (-2.5, -1.2)	-2.3 [‡] (-2.9, -1.6)
(medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)					

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għat-ttrattament, għall-hin, għall-eGFR fil-linja bażi u l-interazzjoni tal-hin skont it-ttrattament.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-grupp ta' kontroll.

[§] p < 0.001 imqabbel mad-doża korrispondenti ta' ertugliflozin jew sitagliptin (ibbażat fuq il-paraguni aġġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni logistika bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Ertugliflozin bhala terapija miżjuda flimkien ma' metformin u sitagliptin

Total ta' 463 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin ($\geq 1,500$ mg/jum) u sitagliptin 100 mg darba kuljum ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju b'hafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin. Il-pazjenti ntaġħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew placebo darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b'metformin u sitagliptin (ara Tabella 6).

Tabella 6: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju ta' Steglatro miżjud flimkien ma' metformin u sitagliptin*

	Steglatro 5 mg	Steglatro 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Linja bażi (medja)	8.1	8.0	8.0
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.8	-0.9	-0.1
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.5)	-0.8 [‡] (-0.9, -0.6)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	50 (32.1) [‡]	61 (39.9) [‡]	26 (17.0)
Piż tal-Ġisem (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Linja bażi (medja)	87.6	86.6	86.5
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-3.3	-3.0	-1.3
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-2.0 [‡] (-2.6, -1.4)	-1.7 [‡] (-2.3, -1.1)	

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għat-trattament, għall-hin, u għal medicina antiiperglicemika preċedenti.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

Terapija ta' ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin

Total ta' 291 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat bid-dieta u l-eżerċizzju ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin. Dawn il-pazjenti, li ma kienu qed jirċievu l-ebda trattament antiiperglicemiku fl-isfond, intaġħzlu b'mod arbitrarju biex jirċievu ertugliflozin 5 mg jew ertugliflozin 15-il mg flimkien ma' sitagliptin (100 mg) jew plaċebo darba kuljum (ara Tabella 7).

Tabella 7: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju ta' terapija b'ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15-il mg + Sitagliptin	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Linja bażi (medja)	8.9	9.0	9.0
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-1.6	-1.7	-0.4
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] u CI ta' 95%)	-1.2 [‡] (-1.5, -0.8)	-1.2 [‡] (-1.6, -0.9)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c < 7%	35 (35.7) [§]	30 (31.3) [§]	8 (8.3)
Piż tal-Ġisem (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Linja bażi (medja)	90.8	91.3	95.0
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-2.9	-3.0	-0.9
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-2.0 [‡] (-3.0, -1.0)	-2.1 [‡] (-3.1, -1.1)	

* N jinkludi l-pazjenti kollha li rċewew mill-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju u li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati abbażi ta' mudell longitudinali inkluzi t-termini għat-trattament, għall-hin u għall-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

[§] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo (ibbażat fuq il-paraguni aġġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni loġistika bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Indeboliment moderat tal-kliewi

L-effikaċja ta' ertugliflozin giet evalwata wkoll b'mod separat fi studju apposta ta' pazjenti dijabetiċi b'indeboliment moderat tal-kliewi (468 pazjent b'eGFR \geq 30 sa $<$ 60 ml/min/1.73 m²).

Il-bidliet medji fl-LS (CI ta' 95%) mil-linja bażi f'HbA1c kienu -0.26 (-0.42, -0.11), -0.29 (-0.44, -0.14), u -0.41 (-0.56, -0.27) fil-gruppi tal-plaċebo, ta' ertugliflozin 5 mg, u ta' ertugliflozin 15-il mg, rispettivament. It-tnaqqis fl-HbA1c fil-gruppi ta' ertugliflozin ma kinux differenti b'mod sinifikanti mill-plaċebo. L-analiżi speċifikata minn qabel tal-effikaċja glicemika giet imfixkla mill-użu ta' medikazzjoni antiglicemika pprojbita fl-istess waqt. F'analizi sussegwenti li eskudiet dawk l-individwi li wżaw il-medikazzjoni pprojbita, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg ġew assoċjati ma' tnaqqis fl-HbA1c ikkoreġut mill-plaċebo ta' -0.14 (-0.36, 0.08) u -0.33 (-0.55, -0.11).

Glucose fi stat ta' sawm fil-plażma

Fi tliet studji kontrollati bil-plaċebo, ertugliflozin wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku fl-FPG. Għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament, it-tnaqqis fl-FPG ikkoreġut mill-plaċebo kien 1.92 u 2.44 mmol/l meta mogħti bhala monoterapija, 1.48 u 2.12 mmol/l meta mogħti flimkien ma' metformin, u 1.40 u 1.74 mmol/l meta mogħti flimkien ma' metformin u sitagliptin.

Il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin ma' sitagliptin wasslet għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fl-FPG imqabbla ma' sitagliptin jew ertugliflozin waħedhom jew ma' plaċebo. Il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin 5 jew 15-il mg u sitagliptin wasslet għal tnaqqis inkrementali fl-FPG ta' 0.46 sa 0.65 mmol/l meta mqabbla ma' ertugliflozin waħdu jew 1.02 sa 1.28 mmol/l meta mqabbla ma' sitagliptin waħdu. It-tnaqqis ta' ertugliflozin 5 jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin ikkoreġut mill-plaċebo kien 2.16 u 2.56 mmol/l.

Effikaċja f'pazjenti b'HbA1c \geq 8% fil-linja bażi

Fl-istudju ta' monoterapija li sar b'dieta u eżerċizzju fl-isfond f'pazjenti b'HbA1c minn 7-10.5% fil-linja bażi, is-sottogrupp ta' pazjenti fl-istudju b'HbA1c \geq 8% fil-linja bażi kellhom tnaqqis fl-HbA1c ikkoreġut mill-plaċebo ta' 1.11% u 1.52% b'ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg, rispettivament.

Fl-istudju ta' ertugliflozin miżjud ma' metformin f'pazjenti b'HbA1c minn 7.0-10.5% fil-linja bażi, it-tnaqqis fl-HbA1c ikkoreġut mill-plaċebo għas-sottogrupp ta' pazjenti fl-istudju b'HbA1c \geq 9% fil-linja bażi kien 1.31% u 1.43% b'ertugliflozin 5 mg u ertugliflozin 15-il mg, rispettivament.

Fl-istudju ta' pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin b'HbA1c minn 7.5-11.0% fil-linja bażi, fost is-sottogrupp ta' pazjenti b'HbA1c \geq 10% fil-linja bażi, il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg ma' sitagliptin wasslet għal tnaqqis fl-HbA1c ta' 2.35% u 2.66% meta mqabbel ma' 2.10%, 1.30%, u 1.82% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u sitagliptin waħedhom, rispettivament.

Glucose wara l-ikel

Fl-istudju ta' monoterapija, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut mill-plaċebo ta' 3.83 u 3.74 mmol/l fil-PPG wara saġhtejn.

Pressjoni tad-demem

Fi tliet studji ta' 26 ġimgħa, ikkontrollati bil-plaċebo, ertugliflozin naqqas il-pressjoni sistolika tad-demem (SBP, *systolic blood pressure*). Għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, it-tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut bil-plaċebo fl-SBP kien iwarja minn 2.9 mmHg sa 3.7 mmHg u 1.7 mmHg sa 4.5 mmHg, rispettivament.

Fi studju ta' 52 ġimgħa, ikkontrollat b'mod attiv versus glimepiride, tnaqqis mil-linja bażi fl-SBP kien 2.2 mmHg u 3.8 mmHg għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg rispettivament, filwaqt li individwi ttrattati b'glimepiride kellhom zieda fl-SBP mil-linja bażi ta' 1.0 mmHg.

Analizi ta' sottogrupp

F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 ttrattati b'ertugliflozin, ġie osservat tnaqqis ta' sinifikat kliniku fl-HbA1c f'sottogruppi definiti mill-età, mis-sess, mir-razza, mill-etniċità, mir-reġjun ġeografiku, mill-BMI fil-linja bażi, mill-HbA1c fil-linja bażi u mit-tul ta' żmien b'dijabete tat-tip 2.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'ertugliflozin f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus tat-Tip II (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Introduzzjoni ġenerali

Il-farmakokinetika ta' ertugliflozin tixxiebah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Il-medja tal-AUC u tas- C_{max} fil-plażma fi stat fiss kienu 398 ng·siegħa/ml u 81 ng/ml, rispettivament, bi trattament b'5 mg ertugliflozin darba kuljum, u 1,193 ng·siegħa/ml u 268 ng/ml, rispettivament, bi trattament bi 15-il mg ertugliflozin darba kuljum. L-istat fiss intlaħaq wara 4 sa 6 ijiem ta' għoti ta' doża ta' ertugliflozin darba kuljum. Ertugliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-hin u jakkumula fil-plażma sa 10-40% wara għoti ta' hafna dozi.

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' 5 mg u 15-il mg ta' ertugliflozin mill-halq, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma (T_{max} medjan) isehħu siegħa wara d-doża f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} u l-AUC ta' ertugliflozin fil-plażma jżiedu b'mod fi proporzjon mad-doża wara dozi waħdiet minn 0.5 mg sa 300 mg u wara hafna dozi minn 1 mg sa 100 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ertugliflozin mill-halq wara għoti ta' doża ta' 15-il mg hija madwar 100%.

L-għoti ta' ertugliflozin ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam u ta' kaloriji jnaqqas is- C_{max} ta' ertugliflozin b'29% u jtawwal it- T_{max} b'siegħa, iżda ma jibdlax l-AUC meta mqabbel mal-istat ta' sawm. L-effett tal-ikel osservat fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin mhuwiex meqjus rilevanti b'mod kliniku, u ertugliflozin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Fi provi kliniċi ta' Fażi 3, ertugliflozin ingħata mingħajr ma tqies il-hin tal-ikel.

Ertugliflozin huwa sustrat tat-trasportaturi tal-glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*) u tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Distribuzzjoni

Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni ta' ertugliflozin fi stat fiss wara doża fil-vini hija 86 l. L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plażma huwa 93.6% u huwa indipendenti mill-konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod li għandu importanza f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' ertugliflozin fid-demm mal-plażma huwa 0.66.

Ertugliflozin mhuwiex sustrat tat-trasportaturi tal-anjoni organiċi (OAT1, OAT3, *organic anion transporters*), tat-trasportaturi tal-katjoni organiċi (OCT1, OCT2, *organic cation transporters*), jew tal-polypeptides li huma trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATP1B1, OATP1B3, *organic anion transporting polypeptides*) *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu huwa l-mekkanizmu primarju ta' tneħħija għal ertugliflozin. Is-sensiela ta' reazzjonijiet metaboliċi prinċipali għal ertugliflozin hija glukuronidazzjoni O medjata minn UGT1A9 u UGT2B7 għal żewġ glukuronidi li huma farmakoloġikament inattivi f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Il-metaboliżmu medjat minn CYP (ossidattiv) ta' ertugliflozin huwa minimu (12%).

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħħija sistemika mill-plażma wara doża ta' 100 µg fil-vini kienet 11-il l/siegħa. Il-medja tal-*half-life* tal-eliminazzjoni f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'funzjoni normali tal-kliewi kienet stmata

li hija 17-il siegħa abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni ta' ertugliflozin [¹⁴C] mill-halq lil individwi f'saħħithom, madwar 41% u 50% tar-radjuattività marbuta mal-mediċina giet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. 1.5% biss mid-doża mogħtija tneħħa bhala ertugliflozin mhux mibdul fl-awrina u 34% bhala ertugliflozin mhux mibdul fl-ippurgar, li x'aktarx huwa minhabba tneħħija tal-metaboliti glukuronidi mill-bila u idrolisi sussegwenti lill-mediċina oriġinali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Fi studju farmakologiku kliniku ta' Fażi 1 f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment hafif, moderat jew sever tal-kliwi (skont kif iddeterminat mill-eGFR), wara għoti ta' doża waħda ta' 15-il mg ertugliflozin, il-medja taż-żieda fl-AUC ta' ertugliflozin kienet ≤ 1.7 drabi aktar meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliwi. Dawn iż-żidiet fl-AUC ta' ertugliflozin mhumiex meqjusa bhala rilevanti b'mod kliniku. Ma kien hemm l-ebda differenzi ta' importanza klinika fil-valuri tas-C_{max} ta' ertugliflozin fost il-gruppi differenti ta' funzjoni tal-kliwi. It-tneħħija tal-glucose mill-awrina f'24 siegħa naqset b'żieda fis-severità tal-indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4). L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plasma ma giex affettwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment moderat tal-fwied (abbaži tal-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh) ma wassalx għal żieda fl-esponiment għal ertugliflozin. L-AUC ta' ertugliflozin naqset b'madwar 13%, u s-C_{max} naqset b'madwar 21% meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Dan it-tnaqqis fl-esponiment għal ertugliflozin mhux meqjus li għandu importanza klinika. Ma hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied tal-klassi C ta' Child-Pugh (sever). L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plasma ma giex affettwat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda studji b'ertugliflozin f'pazjenti pedjatriċi.

Effetti tal-età, tal-piż tal-ġisem, tas-sess tal-persuna, u tar-razza

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna u r-razza m'għandhom l-ebda effett important b'mod kliniku fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin.

Interazzjonijiet bejn mediċina u ohra

Valutazzjoni in vitro ta' ertugliflozin

Fi studji *in vitro*, ertugliflozin u l-glukuronidi ta' ertugliflozin la inibixxew u lanqas inattivaw CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6, jew 3A4, u ma induċewx CYPs 1A2, 2B6, jew 3A4. ertugliflozin u l-glukuronidi ta' ertugliflozin ma inibixxewx l-attività ta' UGTs 1A6, 1A9 jew 2B7 *in vitro*. ertugliflozin kien inibitur dgħajjed ta' UGTs 1A1 u 1A4 *in vitro* f'koncentrazzjonijiet oghla li mhumiex rilevanti b'mod kliniku. Il-glukuronidi ta' ertugliflozin ma kellhom l-ebda effett fuq dawn l-isoformi. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu li jiġu eliminati minn dawn l-enzimi.

ertugliflozin jew il-glukuronidi ta' ertugliflozin ma jinibixxux b'mod sinifikanti lit-trasportaturi P-gp, OCT2, OAT1, jew OAT3 jew lill-polyptides trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku *in vitro*. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu li huma sustrati ta' dawn it-trasportaturi.

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

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakologika, effett tossiku akut, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku ġenerali

Studji dwar tossiċità minn għoti ta' dozi ripetuti mill-ħalq saru fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb sa 13, 26, u 39 ġimgħa, rispettivament. Sinjali ta' tossiċità li kienu meqjusa avversi kienu ġeneralment osservati f'esponimenti akbar minn jew ekwivalenti għal 77 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 15-il mg/jum. Il-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet konsistenti ma' farmakoloġija marbuta mat-telf tal-glucose fl-awrina u kienet tinkludi tnaqqis fil-piż u fiż-xaħam tal-ġisem, zieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis fil-glucose fis-serum u żidiet f'parametri oħra tas-serum li jirriflettu zieda fil-metaboliżmu tal-proteina, glukoneoġenesi u żbilanċ fl-elettroliti, u bidliet fl-awrina bħal poliurja, glukosurja, u kalċjurja. Bidliet mikroskopiċi marbuta ma' glukosurja u/jew kalċjurja osservati biss fl-animali gerriema kienu jinkludu twessigh tat-tubuli tal-kliwi, ipertrofija taz-zona glomerulosa fil-glandoli adrenali (firien), u zieda fl-għadam trabekulari (firien). Hlief għal rimettar, ma kien hemm l-ebda sejbiet avversi ta' tossiċità fil-klieb b'esponiment ta' 379 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) b'MRHD ta' 15-il mg/jum.

Karċinoġenesi

Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-ġurdien, ertugliflozin inġhata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'dozi ta' 5, 15, u 40 mg/kg/jum. Ma kien hemm l-ebda sejbiet neoplastiċi marbuta ma' ertugliflozin b'dozi sa 40 mg/kg/jum (madwar 41 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bnedmin b'MRHD ta' 15-il mg/jum abbażi tal-AUC). Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-far, ertugliflozin inġhata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'dozi ta' 1.5, 5, u 15-il mg/kg/jum. Sejbiet neoplastiċi marbuta ma' ertugliflozin kienu jinkludu zieda fl-inċidenza ta' feokromoċitoma beninna fil-medulla tal-glandoli adrenali fil-firien irġiel bid-doża ta' 15-il mg/kg/jum. Din is-sejba kienet attribwita għall-assorbiment hażin tal-karboidrati li wassal għall-bidla fl-omeostasi tal-kalċju u ma kinitx meqjusa rilevanti għar-risku uman. Il-livell fejn ma ġie osservat l-ebda effett (NOEL, *no-observed-effect level*) għal neoplasja kien 5 mg/kg/jum (madwar 16-il darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bniedem b'MRHD ta' 15-il mg/jum).

Mutaġenesi

Ertugliflozin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha fl-analiżi tal-mutazzjoni bil-maqlub tal-mikrobi, fl-analiżi ċitoġenika *in vitro* (limfoċiti umani), u fl-analiżi tal-mikronukleju tal-ġurdien *in vivo*.

Tossikoloġija riproduttiva

Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju fil-far, firien irġiel u nisa nġhataw ertugliflozin bid-dozi ta' 5, 25, u 250 mg/kg/jum. Ma ġew osservati l-ebda effetti fuq il-fertilità b'250 mg/kg/jum (madwar 386 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bniedem b'MRHD ta' 15-il mg/jum abbażi ta' tqabbil tal-AUC). Ertugliflozin ma affettwax b'mod avvers riżultati ta' żvilupp fil-firien u fil-fniek b'esponiment tal-omm li kienu 239 u 1,069 darba, rispettivament, aktar mill-esponiment tal-bniedem bid-doża klinika massima ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC. B'doża tossika għall-omm fil-firien (250 mg/kg/jum), kienu osservati vijabilità inqas tal-fetu u inċidenza oġhla ta' formazzjoni hażina fil-vixxi b'esponiment tal-omm li kien 510 drabi akbar mill-oghla doża klinika ta' 15-il mg/jum.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, ġie osservat tnaqqis fit-tkabbir u fl-iżvilupp ta' wara t-twelid fil-firien li nġhataw ertugliflozin minn jum 6 tat-tqala sa jum 21 tat-treddigh bid-doża ta' ≥ 100 mg/kg/jum (stmata li hija 239 darba aktar mill-esponiment uman bid-doża massima klinika ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC). Kien hemm dewmien fil-maturazzjoni sesswali fiż-żewġ sessi bid-doża ta' 250 mg/kg/jum (stmata li hija 620 darba aktar mill-MRHD bid-doża ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC).

Meta ertugliflozin inġhata lill-firien zghazagh mill-21 jum ta' wara t-twelid (PND, *postnatal day*) sad-90 PND, li huwa perjodu ta' żvilupp tal-kliwi li jaqbel ma' tard fit-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem, deħru zieda fil-piż tal-kliwi, twessigh tal-pelvi u tat-tubuli tal-kliwi, u mineralizzazzjoni tat-tubuli tal-kliwi b'esponiment 13-il darba aktar mid-doża klinika massima ta'

15-il mg/jum, abbażi tal-AUC. Effetti fuq l-għadam (tul iqsar tal-femur, zieda fl-għadam trabekulari fil-femur) kif ukoll effetti ta' ttardjar tal-pubertà ġew osservati b'esponiment ta' 817-il darba aktar mill-MRHD ta' 15-il mg/jum abbażi tal-AUC. L-effetti fuq il-kliewi u l-għadam ma' marrux lura kompletament għal li kienu wara perjodu ta' rkupru ta' xahar.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Lactose monohydrate
Sodium starch glycolate (Tip A)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita

Hypromellose 2910/6 (E464)
Lactose monohydrate
Macrogol 3350 (E1521)
Triacetin (E1518)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-hażna.

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

Folji tal-Alu/PVC/PA/Alu.

Pakketti ta' 14, 28, 30, 84, 90 u 98 pillola miksija b'rita f'folji mingħajr sarbut toqob.
Pakketti ta' 30x1 pillola miksija b'rita f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża wahda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

Pilloli Steglatro 5 mg miksijin b'rita

EU/1/18/1267/001

EU/1/18/1267/002

EU/1/18/1267/003

EU/1/18/1267/004

EU/1/18/1267/005

EU/1/18/1267/006

EU/1/18/1267/013

Pilloli Steglatro 15-il mg miksijin b'rita

EU/1/18/1267/007

EU/1/18/1267/008

EU/1/18/1267/009

EU/1/18/1267/010

EU/1/18/1267/011

EU/1/18/1267/012

EU/1/18/1267/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta 'Marzu 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. 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(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
IL-BELĠJU

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' STEGLATRO 5 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglatro 5 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 5 mg ertugliflozin (bhala ertugliflozin L-pyroglutamic acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' taghrif ghal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu mill-ħalq

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. 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/18/1267/001 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/002 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/003 (30 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/004 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/005 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/006 (90 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/013 (98 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Steglatro 5 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

FOLJA TA' STEGLATRO 5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglatro 5 mg pilloli
ertugliflozin

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

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' STEGLATRO 15-il mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 15-il mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglyutamic acid).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu mill-halq

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 BŻONN

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/18/1267/007 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/008 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/009 (30 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/010 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/011 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/012 (90 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1267/014 (98 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Steglatro 15-il 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

FOLJA TA' STEGLATRO 15-il mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglatro 15-il mg pilloli
ertugliflozin

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

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Steglatro 5 mg pilloli miksija b'rita Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita ertugliflozin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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 Steglatro u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Steglatro
3. Kif għandek tiehu Steglatro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Steglatro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Steglatro u għalxiex jintuża

X'inhu Steglatro

Steglatro fih is-sustanza attiva ertugliflozin.

Steglatro huwa membru ta' grupp ta' mediċini msejħa inibituri tal-kotrasportatur 2 tas-sodium u l-glucose (SGLT2, sodium glucose co-transporter-2).

Għalxiex jintuża Steglatro

- Steglatro jbaxxi l-livelli taz-zokkor fid-demm f'pazjenti adulti (li għandhom 18-il sena u aktar) li għandhom dijabete tat-tip 2.
- Steglatro jista' jintuża wahdu jew ma' xi mediċini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm.
- Inti trid tkompli ssegwi l-pjan tad-dieta u l-eżercizzju tiegħek waqt li tkun qed tiehu Steglatro.

Kif jaħdem Steglatro

Ertugliflozin jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan jikkawża z-zokkor fid-demm biex jitneħħa fl-awrina tiegħek.

X'inhij dijabete tat-tip 2?

Dijabete tat-tip 2 hija kundizzjoni li fiha l-ġisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed jew l-insulina li l-ġisem tiegħek jipproduċi ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Il-ġisem tiegħek jista' wkoll jipproduċi wisq zokkor. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, telf tad-dawl, u ċirkulazzjoni batuta.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Steglatro

Tihux Steglatro:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel u waqt li tkun qed tieħu Steglatro jekk inti:

- għandek problemi fil-kliewi.
- għandek jew kellek infezzjonijiet bil-hmira fil-vaġina jew fil-pene.
- qatt kellek mard serju tal-qalb jew għaddietek puplesija.
- għandek dijabete tat-tip 1. Steglatro m'għandux jintuza biex jittratta din il-kondizzjoni.
- tieħu medicini oħra tad-dijabete; huwa iżjed probabbli li inti jkollok zokkor baxx fid-demm b'ċerti medicini.
- tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu medicini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretici] jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jkollok telf malajr tal-piż, thossok imdardar/ra, jew tirremetti, jkollok uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew gheja mhux normali, nifs b'riħa helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minhabba zieda fil-livelli ta' "korpi tal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jżied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkohol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew zieda fil-htieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.
- qatt kellek amputazzjoni fir-riġel.

Huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi kwalunkwe pariri li nġhatajt mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kura tas-saqajn u idratazzjoni adegwata. Inti għandek tavża lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnotta xi feriti jew bidla fil-kulur, jew jekk ikollok xi sensitività jew uġiġh f'saqajk. Xi studji jindikaw li t-tehid ta' ertugliflozin jista' jkun li kkontribwixxa għal zieda fil-każijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba tas-sieq).

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa tahlita ta' sintomi ta' wġiġh, sensitività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-zona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tifflihx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-ħajja, msejħa fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-gilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.

Meta din il-medicina tintuza flimkien mal-insulina jew ma' medicini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa, jista' jseħh zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-insulina jew tal-medicina l-oħra tiegħek.

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

Zokkor fl-awrina

Minhabba l-mod kif taħdem din il-medicina, l-awrina tiegħek se tagħti riżultat pożittiv għaz-zokkor (glucose) waqt li inti tkun fuq din il-medicina.

Tfal u adolexxenti

Tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena m'għandhomx jieħdu din il-medicina. Mhux magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta tintuza fi tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Steglatro

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti qed tiehu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk inti qed tiehu mediċini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demem tiegħek, bħal insulina jew mediċini oħra li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa.

Jekk xi waħda jminn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew jekk għandek xi dubju), għid lit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

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

Mhux magħruf jekk Steglatro jistax jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek. Jekk inti tqila, kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif inti tikkontrolla z-zokkor fid-demem tiegħek waqt li tkun tqila. Tużax Steglatro jekk inti tqila.

Mhux magħruf jekk Steglatro jgħaddix fil-halib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tisqi lit-tarbija tiegħek jekk tiehu Steglatro. Tużax Steglatro jekk qed 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. It-tehid ta' din il-mediċina flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa jista' jikkawża li l-livelli taz-zokkor fid-demem jibaxxew wisq (ipoglicemija), li jista' jikkawża sintomi bħal roghda, għaraq, u bidla fil-vista, u jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issuqx u tużax għodod jew magni jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiehu Steglatro.

Steglatro fih lactose

Steglatro fih lactose (zokkor tal-halib). Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

3. Kif għandek tiehu Steglatro

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

Kemm għandek tiehu

- Id-doża tal-bidu ta' Steglatro hija pillola waħda ta' 5 mg kuljum. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk iżidlek id-doża għal 15-il mg.
- It-tabib tiegħek se jordnalek b'riċetta d-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

Kif tiehu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola; jekk għandek diffikultajiet biex tibra', il-pillola tista' titkisser jew titfarrak.
- Hu pillola waħda kull filghodu. Ipprova huġha fl-istess hin; dan jgħinek tiġtar toħodha.
- Tista' tiehu l-pillola tiegħek mal-ikel jew mingħajru.
- Inti tehtieg li tkompli ssegwi l-pjan tal-ikel u tal-eżerċizzju tiegħek waqt li tiehu Steglatro.

Jekk tiehu Steglatro aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Steglatro, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Steglatro

Jekk tinsa tiehu doża, huġha malli tiġtar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt tiehu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.

Tiħux doħa doppja (ħewġ doħi fl-istess jum) biex tpatti għad-doħa li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Steglatro

Tiqafx tieħu din il-mediħina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek jistgħu jizdiedu jekk inti twaqqaf il-mediħina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ikkuntattja tabib jew l-egreb sptar minnufih jekk inti jkollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

Ketoaħidoħi tad-dijabete (rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000)

Dawn huma s-sinjali ta' ketoaħidoħi tad-dijabete (ara wkoll is-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"):

- zieda fil-livelli ta' "korpi tal-keton" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
- telf ta' piħ f'daqqa
- thossok imdardar/ra jew tirremetti
- uġiġħ fl-istonku
- għatx eħħessiv
- teħid tan-nifs mġħaġġel u fil-fond
- konfuzjoni
- xejra ta' nġħas jew għeja mhux tas-soltu
- nifs b'riħa helwa, toġħma helwa jew toġħma ta' metall f'ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek

Dan jista' jseħħ irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeħiedi li jwaqqaf it-trattament b'Steglatro b'mod temporanju jew permanenti.

Fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier (mhux magħrufa, ma tistax tittieħed stima mid-data disponbbli)

Infezzjoni serja tat-tessut artab tal-ġenitali jew taħ-zona bejn il-ġenitali u l-anus (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet" għas-sintomi.

Jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq, ikkuntattja tabib jew l-aktar sptar qrib minnufih.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek kemm jista' jkun malajr jekk tinnota l-effetti sekondarji li ġejjin:

Deidratazzjoni (titlef wisq ilma mill-ġisem tiegħek; komuni, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 persuni)

Sintomi ta' deidratazzjoni jinkludu:

- ħalq xott
- thossok stordut/a, itik mejt, jew thossok dgħajjef/dgħajfa, speħjalment meta tqum bilwieqfa
- ħass ħazin

Huwa aktar probabbli li tiġi deidratat/a jekk inti:

- għandek problemi tal-kliewi
- tieħu mediħini li jħidu l-produzzjoni tal-awrina tiegħek (dijuretiħi) jew li jbaħħu l-pessjoni
- għandek 65 sena jew aktar

Zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija; komuni)

It-tabib tieghek se jghidlek kif ghandek titratta zokkor baxx fid-demm u x'ghandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali u s-sintomi t'hawn taht. It-tabib jista' jibaxxi d-doża tal-insulina jew ta' medicina ohra tad-dijabete tieghek.

Sinjali u sintomi ta' zokkor baxx fid-demm jistghu jinkludu:

- ugiġh ta' ras
- nġhas
- irritabilità
- ġuħ
- sturdament
- konfużjoni
- għaraq
- thossok nervuż
- dgħufija
- qalb thabbat tghaġġel

Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji t'hawn fuq, ikkuntattja lit-tabib tieghek kemm jista' jkun malajr.

Effetti sekondarji ohra meta tiehu Steglatro:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-hmira fil-vagina (traxx)

Komuni

- infezzjonijiet bil-hmira fil-pene
- bidliet fl-għamil tal-awrina, inkluzi bżonn urgenti biex tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, f'ammonti akbar, jew bil-lejl
- għatx
- ħakk fil-vagina
- testijiet tad-demmi jistghu juru bidliet fl-ammont ta' urea fid-demmi tieghek
- testijiet tad-demmi jistghu juru bidliet fl-ammont ta' kolesterol totali u ħażin (msejjah LDL - tip ta' xaham fid-demmi tieghek)
- testijiet tad-demmi jistghu juru bidliet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demmi fid-demmi tieghek (imsejha emoglobina)

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 100)

- testijiet tad-demmi jistghu juru bidliet marbuta mal-funzjoni tal-kliwi (bħal 'kreatinina')
- ugiġh meta tghaddi l-awrina

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti 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' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Steglatro

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-foġja u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'ghandha bzonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikollu l-ħsara jew ikollu xi sinjali ta' tbaġħbis.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Steglatro

- Is-sustanza attiva hija ertugliflozin.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Steglatro 5 mg fiha 5 mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Steglatro 15-il mg fiha 15-il mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate (E470b).
 - Kisja tar-rita: hypromellose 2910/6 (E464), lactose monohydrate (ara sezzjoni 2), macrogol 3350 (E1521), triacetin (E1518), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Steglatro u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Steglatro 5 mg huma roża, 6.4 x 6.6 mm, forma trijagolari, b'“701” fuq naha waħda u mingħajr marki fuq in-naha l-oħra.
- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Steglatro 15-il mg huma ħomor, 9.0 x 9.4 mm, forma trijagolari, b'“702” fuq naha waħda u mingħajr marki fuq in-naha l-oħra.

Steglatro huwa disponibbli f'folji tal-Alu/PVC/PA/Alu. Id-daqsijiet tal-pakketti huma 14, 28, 30, 84, 90 u 98 pillola miksija b'rita f'folji mingħajr sarbut toqob u 30x1 pillola miksija b'rita f'folji mtaqbin b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur

Schering-Plough Labo NV
Industriepark 30 - Zone A
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: + 370 5 2780247
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp and Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999 000 (+ 31 23 515 3153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: + 47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Tel: + 421 (2) 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 800 00 673

+357 22866700

cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tfn: + 46 (0)77 570 04 88

medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67 364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

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