

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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 ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 5 mg ertugliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 28 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 15-il mg ertugliflozin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola fiha 85 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa 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 naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Steglatro 15-il mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, ħomor, 9.0 x 9.4 mm, b'forma trijangolari, imnaqqxa b'"702" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Steglatro huwa indikat għat-trattament ta' adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 li ma tkunx ikkontrollata biżżejjed bħala żieda mad-dieta u mal-eżerċizzju:

- bħala monoterapija meta metformin jitqies li mhuwiex xieraq minħabba intolleranza jew kontraindikazzjonijiet.
- flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete.

Għal riżultati tal-istudji dwar kombinazzjonijiet ta' terapiji, effetti fuq il-kontroll glicemiku, avvenimenti kardjovaskulari, u l-popolazzjonijiet studjati, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Požoloġija

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 jinbeda ertugliflozin (ara sezzjoni 4.4).

Doża maqbuża

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 jinbeda Steglatro u kull tant żmien minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.4).

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jinbeda f'pazjenti bi stima tar-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) inqas minn 45 mL/min/1.73 m² jew tneħhija tal-kreatinina (CrCl, creatinine clearance) inqas minn 45 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², Steglatro għandu jinbeda bid-doża ta' 5 mg li tiżdied bil-mod sa 15-il mg skont il-bżonn għall-kontroll glicemiku.

Minhabba li l-effikaċja ta' tnaqqis glicemiku ta' ertugliflozin tonqos f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx tkun kompletament nieqsa f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, jekk ikun meħtieġ aktar kontroll glicemiku, għandha titqies iż-żieda ta' sustanzi oħra kontra l-iperglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Steglatro għandu jitwaqqaf meta l-eGFR tkun b'mod persistenti inqas minn 30 mL/min/1.73 m² jew il-CrCl tkun b'mod persistenti inqas minn 30 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 m'hemmx *data* klinika li ssostni l-effikaċja 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

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).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Steglatro għandu jittiehed mill-ħalq 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 terfi l-medicina 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. Huwa jista' jżid ir-riskju ta' ketoacidożi tad-dijabete (DKA, diabetic ketoacidosis) f'dawn il-pazjenti.

Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Ertugliflozin jikkawża dijuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari. Għalhekk, tista' sseħħ pressjoni baxxa bis-sintomi wara li jinbada 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 jinbada Steglatro, għandu jiġi evalwat l-istat tal-volum u għandu jiġi kkoreġut jekk dan ikun indikat. Immonitorja għal sinjali u sintomi wara li tinbada t-terapija.

Minhabba l-mod kif jaħdem, 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 kkoreġut it-telf ta' fluwidi.

Ketoacidożi tad-dijabete

Każijiet rari ta' DKA, inklużi każijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-kotrasportatur 2 tal-glucose u s-sodium (SGLT2, *sodium glucose co-transporter-2*), inkluż 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-demm. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li sseħħ DKA b'dożi oġhla ta' ertugliflozin.

Ir-riskju ta' DKA għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux speċifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġh fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà fit-tehid tan-nifs, konfużjoni, gheja jew nġhas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal ketoacidożi immedjatament jekk isehħu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-demm tagħhom.

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

It-trattament għandu jigi interrott f'pazjenti li jiddaħħlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-demm huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'ertugliflozin jista' jerga' jinbada meta l-valuri tal-ketone jkunu normali u l-kundizzjoni tal-pazjent tiġi stabbilizzata.

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

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli 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'kundizzjonijiet li jwasslu għal teħid ristrett ta' ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jittnaqqsulhom id-doži tal-insulina u pazjenti b'żieda fil-hteġa 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 ieħor 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 tissuggerixxi li DKA sseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inibituri ta' SGLT2.

Amputazzjonijiet fir-riġel

Fl-istudju VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety, CardioVascular*) dwar riżultati kardjovaskulari fit-tul, studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit, amputazzjonijiet mhux trawmatiċi fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) ġew irrappurtati b'incidenza ta' 2% (0.57 individwu b'avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent), 2.1% (0.60 individwu b'avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent) u 1.6% (0.47 individwu b'avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent) għall-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg, ta' ertugliflozin 15-il mg u tal-placebo. Ir-rati ta' avvenimenti ta' amputazzjonijiet fir-riġel kienu ta' 0.75 u 0.96 versus 0.74 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent għal ertugliflozin 5 mg u ertugliflozin 15-il mg versus placebo, rispettivament. Ġiet osservata wkoll żieda fil-kazijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) fi studji kliniċi fit-tul ta' dijabete mellitus tat-tip 2 b'inibituri ta' SGLT2. Mhux magħruf jekk dan jikkostitwixxix effett ta' klassi. Huwa importanti li pazjenti bid-dijabete jingħatalhom parir dwar il-kura ta' rutina preventiva tas-saqajn.

Indeboliment tal-kliewi

L-effikaċja ta' ertugliflozin għall-kontroll glicemiku tiddependi fuq il-funzjoni tal-kliewi, u l-effikaċja glikemika 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 jinbada f'pazjenti b'eGFR inqas minn 45 mL/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 45 mL/min. Steglatro għandu jitwaqqaf meta l-eGFR tkun b'mod persistenti inqas minn 30 mL/min/1.73 m² jew il-CrCl tkun b'mod persistenti inqas minn 30 mL/min minhabba tnaqqis fl-effikaċja.

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

- Qabel jinbada 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'użu 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 ċirkonċiżjoni 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 (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies waqfien temporanju ta' ertugliflozin meta wieħed ikun qed jitratta pajelonefrite jew urosepsis.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Każijiet wara t-tqeghid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala 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-ħajja li jeħtieġ intervent kirurgiku 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 jseħħu infezzjoni uroġenitali jew axxess perineali. Jekk ikun hemm suspett ta' kankrena ta' Fournier, Steglatro għandu jitwaqqaf u jinbeda trattament fil-pront (li jinkludi antibijotiċi u t-tneħħija kirurgika tal-parti affettwata).

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum u indeboliment tal-kliewi. Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar li ġew ittrattati b'ertugliflozin, kellhom inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Fl-istudju VERTIS CV dwar ir-riżultati kardjovaskulari fit-tul, is-sigurtà u l-effikaċja kienu simili għal pazjenti b'età ta' 65 sena u aktar meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom anqas minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

Insuffiċjenza tal-qalb

Ma hemm l-ebda esperjenza fi studji kliniċi b'ertugliflozin fil-klassi IV tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*).

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

Minħabba l-mod kif jaħdem, pazjenti li jieħdu Steglatro ikollhom riżultat pożittiv għall-glucose fl-awrina tagħhom. Għandhom jinuzaw 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 minħabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhux affidabbli għall-istima tal-kontroll glicemiku f'pazjenti li jkunu qed jieħdu inibituri ta' SGLT2. Għandhom jinuzaw metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

Lactose

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

Sodium

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

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

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

Ertugliflozin jista' jżid mal-effett diuretiku tad-dijuretiċi 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 jintuża 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 oħra fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin

Il-metaboliżmu permezz ta' UGT1A9 u UGT2B7 huwa l-mekkaniżmu primarju ta' tneħħija għal ertugliflozin.

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

L-għoti ta' hafna dozi ta' rifampicin (induttur ta' uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase [UGT] u taċ-ċitokrom P450 [CYP]) inaqqas l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin (AUC) u l-koncentrazzjoni massima fil-plażma (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'induttori oħra (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 oħra

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-għoti 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 jiġrix permezz ta' inibizzjoni tal-poli-peptide li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP,

organic anion transporting polypeptide) minn ertugliflozin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikanza klinika.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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 iredgħu u kkawża effetti fil-frieh tal-firien li kienu qed iredgħu. Effetti medjati b'mod farmakologiku 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-ħajja meta jista' jseħh l-esponiment mit-treddigh, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar. Steglatro m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

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-animali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ertugliflozin m'għandu l-ebda effett jew fiit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Steglatro jintuża flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija 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

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' ertugliflozin ġew stmati f'7 studji ikkontrollati bi placebo jew b'paragun attiv b'total ta' 3 409 pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 trattati b'ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg. Barra minn hekk, is-sigurtà u t-tollerabilità ta' ertugliflozin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit ġew stmati f'VERTIS CV (ara sezzjoni 5.1) b'total ta' 5 493 pazjent ittrattat b'ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg u medja ta' tul ta' żmien ta' esponiment ta' 2.9 snin.

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

Il-valutazzjoni primarja tas-sigurtà saret f'ġabra ta' tliet provi ta' 26 ġimgha, ikkontrollati bil-placebo. 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 ġimgha. Il-pazjenti rċevew ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15-il mg (N=510), jew placebo (N=515) darba kuljum.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod komuni matul il-programm kliniku kollu kienu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vagina u infezzjonijiet mikotiċi ohra fil-ġenitali tan-nisa. DKA serja seħhet b'mod rari (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*), f'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżżla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. 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 minn provi kliniċi kkontrollati bi placebo u b'paragun attiv u minn esperjenza wara t-tqegħid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina [†] Infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vaġina u infezzjonijiet mikotiċi oħra fil-ġenitali tan-nisa ^{*,†}
Komuni	Kandida balanite u infezzjonijiet mikotiċi oħra tal-ġenitali fl-irġiel ^{*,†}
Mhux magħrufa	Fasciitis nekrotika tal-perineum (Kankrena ta' Fournier)*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipoglicemija ^{*,†}
Rari	DKA ^{*,†}
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tnaqqis fil-volum ^{*,†}

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Żieda fl-għamil tal-awrina‡
Mhux komuni	Disurja, Żieda ta' kreatinina fid-demem/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	Għatx§
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: għatx u polidipsja.

¶ Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus placebo, rispettivament, kienu kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) 5.8% u 8.4% versus 3.2%; kolesterol totali 2.8% u 5.7% versus 1.1%; madankollu, kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja (HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol) 6.2% u 7.6% versus 1.9%. Bidliet perċentwali medjani mil-linja bażi 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 tan-nitrogen tal-urea fid-demem (BUN, blood urea nitrogen) u valuri > mil-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal) 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 magħżula

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' fażi 3, individwi b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m², individwi b'età ≥ 65 sena u individwi fuq id-dijuretici 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% 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 bhala monoterapija, l-inċidenza ta' avvenimenti ipoglicemici fil-gruppi ta' ertugliflozin kienet ta' 2.6% fiż-żewġ gruppi u 0.7% fil-grupp tal-placebo. Meta intuża bhala żieda ma' metformin, l-inċidenza ta' avvenimenti ipoglicemici 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 tqabbel 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).

Fis-sottostudji ta' VERTIS CV, meta ertugliflozin żdied mal-insulina b' metformin jew mingħajru, l-inċidenzi ta' ipoglicemija dokumentata kienu ta' 39.4%, 38.9% u 37.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament. Meta ertugliflozin żdied ma' sulphonylurea, l-inċidenzi ta' ipoglicemija kienu ta' 7.3%, 9.3% u 4.2% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament. Meta ertugliflozin żdied ma' metformin u sulphonylurea, l-inċidenzi ta' ipoglicemija kienu ta' 20%, 26.5% u 14.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament.

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li kienu qed jiehdu insulini, sulphonylurea, jew meglitinides bħala prodotti mediċinali fl-isfond, l-ipoglicemija dokumentata 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).

Ketoaċidożi tad-dijabete

F'VERTIS CV, ketoaċidożi giet identifikata f' 19-il pazjent (0.3%) ittrattat b'ertugliflozin u f' 2 pazjenti (0.1%) trattati bil-placebo. F'7 provi kliniċi oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' żvilupp ta' ertugliflozin, ketoaċidożi giet identifikata fi 3 (0.1%) pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u 0 (0%) tal-pazjenti ttrattati b'sustanza ta' paragon (ara sezzjoni 4.4).

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

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

F'VERTIS CV, it-trattament b'ertugliflozin kien assoċjat ma' tnaqqis inizjali fil-medja tal-eGFR (f'Ġimgħa 6, -2.7, -3.8 u -0.4 mL/min/1.73 m² fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg, ta' ertugliflozin 15-il mg u tal-placebo, rispettivament) segwit minn ritorn lejn il-linja bażi. It-tkomplija tat-trattament b'ertugliflozin fit-tul kienet assoċjata ma' tnaqqis aktar bil-mod fl-eGFR meta mqabbel mal-placebo (sa ġimgħa 260).

F'VERTIS CV, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-kliewi (eż., ħsara akuta fil-kliewi, indeboliment tal-kliewi, stat ta' qabel insuffiċjenza akuta tal-kliewi) kienu ta' 4.2%, 4.3% u 4.7% f'pazjenti trattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo rispettivament fil-popolazzjoni globali u kienu ta' 9.7%, 10% u 10.2% f'pazjenti trattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo rispettivament f'pazjenti b'eGFR minn 30 sa anqas minn 60 mL/min/1.73 m².

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) seħhew f'9.1%, 12%, u 3% tan-nisa ttrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament. Fin-nisa t-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħh f'0.6% u 0% tal-pazjenti trattati 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) seħhew 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 seħhew b' mod aktar komuni f'irġiel mhux ċirkonċiżi. Fl-irġiel, it-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħh f'0.2% u 0% tal-pazjenti trattati b'ertugliflozin u bil-placebo, rispettivament. F'kazijiet rari, giet irrappurtata fimosis u xi drabi saret ċirkonċiżjoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

F'VERTIS CV, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina seħhew fi 12.2%, 12% u 10.2% tal-pazjenti trattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament. L-inċidenzi ta' infezzjonijiet serji fl-apparat tal-awrina kienu ta' 0.9%, 0.4%, u 0.8% b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament.

F'7 provi kliniċi oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' żvilupp ta' ertugliflozin, l-inċidenzi ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu ta' 4% u 4.1% għall-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg u ta' 3.9% għall-placebo. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati, u ma kienu rrapportati l-ebda każijiet serji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ertugliflozin ma wera l-ebda tossiċità f'individwi f'saħħithom b'doži waħdiet mill-ħalq sa 300 mg u ħafna doži 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-omodijalisi 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.

Mekkaniżmu 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 reversibbli ta' SGLT2. Billi jinibixxi SGLT2, ertugliflozin inaqqas l-assorbiment mill-ġdid mill-kliewi tal-glucose iffiltrat u jbaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreaġixxu għall-glucose, u b'hekk iżid it-tneħħija tal-glucose mal-awrina.

Effetti farmakodinamiċi

Tneħħija 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'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara għoti ta' doži waħdiet u ta' ħafna doži ta' ertugliflozin. Immudellar tar-rispons skont id-doża jindika li ertugliflozin 5 mg u 15-il mg iwasslu għal tneħħija 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

Kemm it-titjib tal-kontroll glicemiku kif ukoll it-tnaqqis fil-morbożità u l-mortalita kardjovaskulari huma partijiet integrali mit-trattament ta' dijabete mellitus tat-tip 2.

Ertugliflozin gie studjat bħala monoterapija u flimkien ma' metformin, sitagliptin, sulphonylurea, insulina (b' metformin jew mingħajru), metformin ma' sitagliptin, metformin flimkien ma' sulphonylurea u mqabbel ma' sulphonylurea (glimepiride). Ertugliflozin gie studjat ukoll f' pazjenti b' dijabete mellitus tat-tip 2 u indeboliment moderat tal-kliewi.

L-effikaċja glicemika 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' paragon, 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.

Barra dan, sar studju dwar riżultati kardjovaskulari (VERTIS CV). VERTIS CV irreġistra fih 8 246 pazjent b' dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit inkluż 1 776 pazjent b' indeboliment moderat tal-kliewi. VERTIS CV kien jinkludi wkoll sottostudji biex tiġi evalwata l-effikaċja glicemika u s-sigurtà ta' ertugliflozin miżjud ma' trattamenti glicemiċi oħra.

Kontroll glicemiku

Monoterapija

Total ta' 461 pazjent b' dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b' mod adegwat bid-dieta u l-eżerċizzju ppartecipaw 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' 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: Riżultati f' ġimgha 26 minn studju ta' monoterapija b' ertugliflozin* ikkontrollat bil-plaċebo

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 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 magħżula b' mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wieħed tal-element varjabbli tar-riżultat.

[†] Medji tal-*least squares* agġustati għall-ħin, għall-prodott mediċinali antiiperglicemiku preċedenti, għall-eGFR fil-linja bażi, u l-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

[§] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo (ibbażat fuq il-paraguni agġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà

minn mudell ta' rigressjoni loġistika bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Ertugliflozin bħala 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 (≥ 1500 mg/jum) ipparteċipaw 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' 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' ertugliflozin użat flimkien ma' metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 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 magħżula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-riżultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għall-ħin, għall-prodotti mediċinali antiiperglicemiċi preċedenti, għall-eGFR fil-linja bażi, għall-istrat tal-għażla arbitrarja tal-istat tal-menopawsa, u l-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

[‡] $p \leq 0.001$ 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' 1326 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 (≥ 1500 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'gimgha 52 minn studju ikkontrollat b'mod attiv li qabel ertugliflozin ma' glimepiride bhala terapija miżjuda f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 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 magħżula b'mod arbitrarju, ittrattati li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-riżultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għall-ħin, għall-prodotti mediċinali antiiperglicemici precedenti, għall-eGFR fil-linja bażi u l-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

[‡] 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 bhala terapiji miżjuda flimkien ma' metformin

Total ta' 1 233 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ippartecipaw fi studju ta' 26 gimgha, 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 (≥ 1 500 mg/jum) intagħżlu 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'gimgha 26 minn studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin bhala terapija miżjuda flimkien ma' metformin imqabbla mal-komponenti individwali wahedhom*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15-il mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 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)
Ertugliflozin 5 mg				-0.5 [‡] (-0.6, -0.3)	
Ertugliflozin 15-il mg (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)					-0.4 [‡] (-0.6, -0.3)
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 (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)				-1.8 [‡] (-2.5, -1.2)	-2.3 [‡] (-2.9, -1.6)

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

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

[‡] 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 loġistika 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 (≥ 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'gimgha 26 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u

sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 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-riżultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għall-hin, għall-prodotti mediċinali antiiperglicemiċi 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 bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

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'hafna 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, intagħżlu 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'gimgha 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 baži (medja)	8.9	9.0	9.0
Bidla mil-linja baži (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 baži (medja)	90.8	91.3	95.0
Bidla mil-linja baži (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 rċevew mill-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju u li kellhom mill-inqas kejl wiehed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* agġustati għall-ħin u għall-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

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

Ertugliflozin bħala terapija kombinata miżjuda flimkien mal-insulina (b'metformin jew mingħajru)
F'sottostudju glicemiku ta' VERTIS CV b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'hafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo ta' 18-il gimgħa, total ta' 1,065 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit b'kontroll glicemiku mhux adegwat (emoglobina A1c [HbA1c] bejn 7% u 10.5%) b'terapija fl-isfond ta' insulina ≥20 unità/jum (59% tal-pazjenti kienu wkoll fuq metformin ≥1 500 mg/kuljum) intagħżlu b'mod arbitrarju għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg jew plaċebo darba kuljum (ara Tabella 8).

Tabella 8: Rizultati f'gimgha 18 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien mal-insulina (b'metformin jew mingħajru) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 348	N = 370	N = 347
Linja baži (medja)	8.4	8.4	8.4
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS [†])	-0.8	-0.8	-0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] u CI ta' 95%)	-0.6 [‡] (-0.7, -0.4)	-0.6 [‡] (-0.8, -0.5)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c <7%	72 (20.7) [§]	78 (21.1) [§]	37 (10.7)
Piż tal-ġisem (kg)	N = 348	N = 370	N = 347
Linja baži (medja)	93.8	92.1	93.3
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS [†])	-1.9	-2.1	-0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.6 [‡] (-2.1, -1.1)	-1.9 [‡] (-2.4, -1.4)	

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

[†] Medji tal-*least squares* agġustati għall-ħin, għall-istratum ta' insulina, għall-eGFR fil-linja baži 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*).

Ertugliflozin bħala terapija kombinata miżjuda flimkien ma' metformin u sulphonylurea

F'sottostudju glicemiku ta' VERTIS CV b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo ta' 18-il ġimgħa, total ta' 330 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit b'kontroll glicemiku mhux adegwat (HbA1c bejn 7% u 10.5%) b'terapija fl-isfond ta' metformin \geq 1500 mg/jum u sulphonylurea ntgħażlu b'mod arbitrarju għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg jew plaċebo darba kuljum (ara Tabella 9).

Tabella 9: Rizultati f'ġimgħa 18 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u sulphonylurea f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 100	N = 113	N = 117
Linja bażi (medja)	8.4	8.3	8.3
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.9	-1.0	-0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] u CI ta' 95%)	-0.7 [‡] (-0.9, -0.4)	-0.8 [‡] (-1.0, -0.5)	
Pazjenti [N (%)] b'HbA1c <7%	37 (37.0) [§]	37 (32.7) [§]	15 (12.8)
Piż tal-ġisem (kg)	N = 100	N = 113	N = 117
Linja bażi (medja)	92.1	92.9	90.5
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-2.0	-2.4	-0.5
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.6 [‡] (-2.3, -0.8)	-1.9 [‡] (-2.6, -1.2)	

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

† Medji tal-*least squares* aġġustati għall-hin, għall-eGFR fil-linja bażi 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

Studju ta' 26 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo

L-effikaċja ta' ertugliflozin ġiet 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 fil-least square (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 ġiet imfixkla mill-użu ta' prodotti mediċinali antiglicemiċi pprojbita fl-istess waqt. F'analizi sussegwenti li eskudiet dawk l-individwi li wżaw il-prodott mediċinali pprojbit, 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).

Studju ta' 18-il ġimgħa kkontrollat bi plaċebo

Fl-istudju VERTIS CV, 1 776 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit kellhom indeboliment moderat tal-kliewi (eGFR \geq 30 sa <60 mL/min/1.73 m²).

Fosthom, 1 319-il pazjent kellhom eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², inkluż 879 pazjent esposti għal ertugliflozin (ara Tabella 10), u 457 pazjent kellhom eGFR ta' ≥ 30 sa < 45 mL/min/1.73 m², inklużi 299 pazjent esposti għal ertugliflozin.

Tabella 10: Rizultati f'Ġimgha 18 minn ta' ertugliflozin f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari b'eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m² fil-lina bażi*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15-il mg	Plaċebo
HbA1c (%)	N = 465	N = 413	N = 439
Linja bażi (medja)	8.2	8.2	8.2
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-0.5	-0.6	-0.3
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] u CI ta' 95%)	-0.3 [‡] (-0.4, -0.1)	-0.3 [‡] (-0.4, -0.2)	
Piż tal-ġisem (kg)	N = 465	N = 413	N = 439
Linja bażi (medja)	92.1	92.5	92.3
Bidla mil-linja bażi (medja tal-LS [†])	-1.8	-1.9	-0.5
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-1.3 [‡] (-1.7, -0.9)	-1.4 [‡] (-1.8, -1.0)	

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

† Medji tal-*least squares* aġġustati għall-hin, għall-eGFR fil-linja bażi u għall-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

‡ p < imqabbell mal-plaċebo.

F'pazjenti b'eGFR ta' ≥ 30 sa < 45 mL/min/1.73 m², it-tnaqqis fl-HbA1c mil-linja bażi sa Ġimgha 18 kien differenti b'mod sinifikanti bejn il-plaċebo u ertugliflozin 5 mg iżda ma kienx differenti b'mod sinifikanti bejn il-plaċebo u ertugliflozin 15-il mg.

Glucose fi stat ta' sawm fil-plażma

Fi tliet studji kontrollati bil-plaċebo, ertugliflozin wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku fil-glucose fi stat ta' sawm fil-plażma (FPG, fasting plasma glucose). 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 bħala 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 7-10.5% 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% 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 kkoregūt mill-plaċebo ta' 3.83 u 3.74 mmol/L fil-glucose wara l-ikel (PPG) wara sagħtejn.

Pressjoni tad-demem

Fi tliet studji ta' 26 gimgħa, 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 kkoregūt 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 gimgħa, 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 żieda 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'sottogrupperi definiti mill-età, mis-sess, mir-razza, mill-etnicità, mir-reġjun ġeografiku, mill-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, body mass index) fil-linja bażi, mill-HbA1c fil-linja bażi u mit-tul ta' żmien b'dijabete tat-tip 2.

Riżultati kardjovaskulari

L-effett ta' ertugliflozin fuq ir-riskju kardjovaskulari f'pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit ġie evalwat fl-istudju VERTIS CV, prova b'hafna ċentri, f'hafna nazzjonijiet, b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, kkontrollata bi plaċebo, immexxija minn avvenimenti. L-istudju qabbel ir-riskju li wieħed jesperjenza avveniment avvers kardjovaskulari serju (MACE - *major adverse cardiovascular event*) bejn ertugliflozin u plaċebo meta dawn żdiedu u ġew użati flimkien ma' trattamenti ta' kura standard għad-dijabete u l-mard kardjovaskulari aterosklerotiku.

Total ta' 8 246 pazjent intagħżlu b'mod arbitrarju (plaċebo N=2 747, ertugliflozin 5 mg N=2 752, ertugliflozin 15-il mg N=2 747) u ġew segwiti għal medjan ta' 3 snin. Il-medja tal-età kienet ta' 64 sena u madwar 70% kienu rġiel.

Fil-linja bażi l-pazjenti kollha tal-istudju kellhom dijabete mellitus tat-tip 2 mhix ikkontrollata b'mod adegwat (HbA1c aktar minn jew ugwali għal 7%). It-tul ta' żmien medju bid-dijabete mellitus tat-tip 2 kien ta' 13-il sena, il-medja ta' HbA1c fil-linja bażi kienet ta' 8.2% u l-medja ta' eGFR kienet ta' 76 mL/min/1.73 m². Fil-linja bażi, l-pazjenti ġew trattati bi prodott medicinali wieħed (32%) jew aktar (67%) kontra d-dijabete inkluż metformin (76%), insulina (47%), sulphonylureas (41%), inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (11%) u agonisti tar-riċetturi ta' peptide-1 li tixbah lill-glucose (GLP-1, glucagon-like peptide-1) (3%).

Fil-linja bażi kważi l-pazjenti kollha (99%) kellhom mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit. Madwar 24% tal-pazjenti kellhom storja ta' insuffiċjenza tal-qalb. Il-punt finali primarju f' VERTIS CV kien iż-żmien għall-ewwel okkorrenza ta' MACE (mewt kardjovaskulari, infart mijokardjaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali, jew puplesija mhux fatali).

Ertugliflozin wera nuqqas ta' inferiorità versus plaċebo għal MACE (ara Tabella 11). Ir-riżultati għad-dożi individwali ta' 5 mg u 15-il mg kienu konsistenti ma' riżultati għall-grupperi ta' doża kkombinata.

F'pazjenti trattati b'ertugliflozin, ir-rata ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb kienet iktar baxxa minn f'pazjenti trattati bi plaċebo (ara Tabella 11 u Figura 1).

Tabella 11: Analizi ta' MACE u l-komponenti tiegħu u rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb mill-istudju VERTIS CV*

Punt finali [†]	Plaċebo (N=2 747)		Ertugliflozin (N=5 499)		Proporzjon ta' periklu vs plaċebo (CI) [‡]
	N (%)	Rata ta' avveniment (għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent)	N (%)	Rata ta' avveniment (għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent)	
MACE (mewt CV, MI mhux fatali, jew puplesija mhux fatali)	327 (11.9)	4.0	653 (11.9)	3.9	0.97 (0.85, 1.11)
MI mhux fatali	148 (5.4)	1.6	310 (5.6)	1.7	1.04 (0.86, 1.27)
Puplesija mhux fatali	78 (2.8)	0.8	157 (2.9)	0.8	1.00 (0.76, 1.32)
Mewt CV	184 (6.7)	1.9	341 (6.2)	1.8	0.92 (0.77, 1.11)
Rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb[#]	99 (3.6)	1.1	139 (2.5)	0.7	0.70 (0.54, 0.90)

N (*Number of patients*)=Numru ta' pazjenti, CI (*Confidence interval*)=Intervall ta' Kunfidenza, CV (*Cardiovascular*)=Kardjovaskulari, MI (*Myocardial infarction*)=Infart Mijokardijaku.

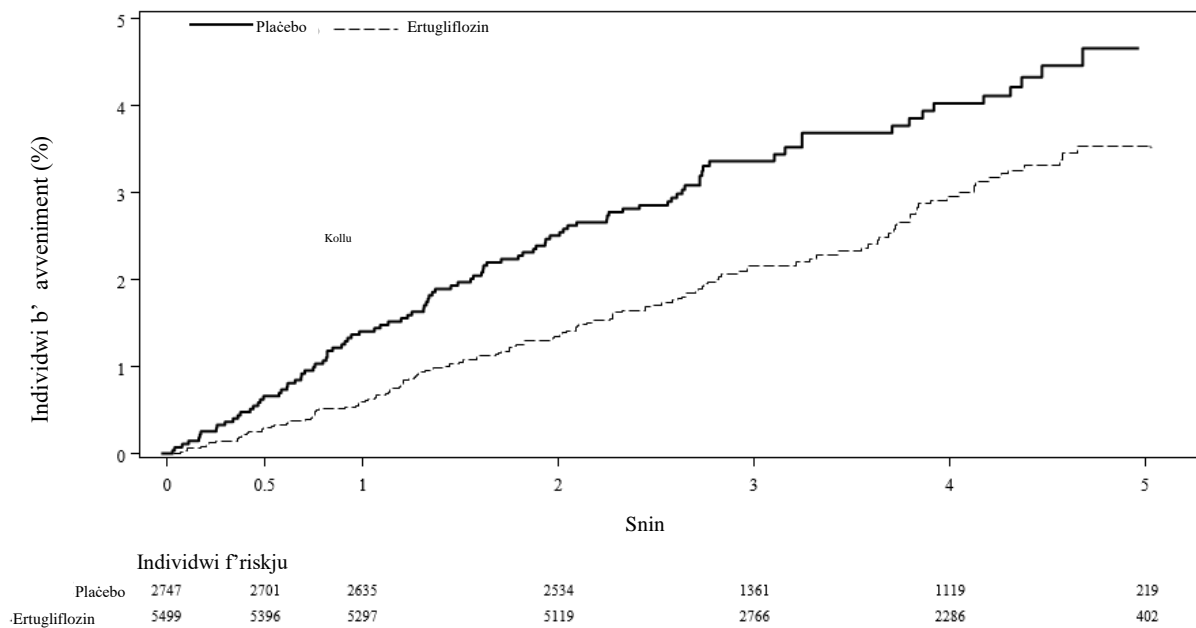
* Sett ta' analizi bl-intenzjoni li jiġu trattati.

[†] MACE ġie evalwat f'individwi li ħadu tal-anqas doża waħda tal-medicina tal-istudju u, għal individwi li waqqfu il-medicina tal-istudju qabel it-tmiem tal-istudju, avvenimenti li seħhew aktar minn 365 jum wara l-aħħar doża tal-medicina tal-istudju ġew iċċensurati. Punti finali oħra ġew evalwati permezz tal-individwi kollha magħzula b'mod arbitrarju u avvenimenti li seħhew fi kwalunkwe żmien wara l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju sal-aħħar data ta' kuntatt. In-numru totali tal-ewwel avvenimenti ġie analizzat għal kull punt finali.

[‡] Għal MACE huwa pprezentat CI ta' 95.6%, għall-punti finali l-oħra huwa pprezentat CI ta' 95%.

[#]Ma ġie evalwat għal sinifikat statistiku minhabba li ma kienx parti mill-proċedura ta' ttestjar sekwenzjali speċifikata minn qabel.

Figura 1: Żmien sal-ewwel okkorrenza ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'ertugliflozin f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fid-dijabete mellitus tat-tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif 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 fess 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 fess intlaħaq wara 4 sa 6 ijiem ta' għoti ta' doża ta' ertugliflozin darba kuljum. Ertugliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-ħin u jakkumula fil-plażma sa 10-40% wara għoti ta' ħafna doži.

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' 5 mg u 15-il mg ta' ertugliflozin mill-ħalq, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma (ħin medjan għall-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma [T_{max}]) isehħu siegħa wara d-doża f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} u l-AUC ta' ertugliflozin fil-plażma jiżdedu b'mod fi proporzjon mad-doża wara doži waħdiet minn 0.5 mg sa 300 mg u wara ħafna doži minn 1 mg sa 100 mg. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ertugliflozin mill-ħalq 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-ħin 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-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjoni ta' ertugliflozin fid-demem 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-mekkaniżmu primarju ta' tneħhija għal ertugliflozin. Is-sensiela ta' reazzjonijiet metabolici prinċipali għal ertugliflozin hija glukuronidazzjoni O medjata minn UGT1A9 u UGT2B7 għal żewġ glukuronidi li huma farmakoloġikament inattivi f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku. Il-metaboliżmu medjat minn CYP (ossidattiv) ta' ertugliflozin huwa minimu (12%).

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħhija 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 abbażi 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-medicina ġiet 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 tneħhija tal-metaboliti glukuronidi mill-bila u idrolisi sussegwenti lill-medicina oriġinali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Fi studju farmakoloġiku kliniku ta' fażi 1 f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi (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-kliewi. 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-kliewi. It-tneħhija tal-glucose mill-awrina f'24 siegħa naqset b'żieda fis-severità tal-indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4). L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plasma ma ġiex affettwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment moderat tal-fwied (abbażi 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 ġiex 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

Abbażi 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 oħra

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'konċentrazzjonijiet oġġla 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' prodotti mediċinali 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'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku *in vitro*. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali 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 farmakoloġika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži 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' doži 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-mediċina 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 fix-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 twessigħ tat-tubuli tal-kliwi, ipertrofija taż-żona 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-mediċina 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'doži ta' 5, 15, u 40 mg/kg/jum. Ma kien hemm l-ebda sejbiet neoplastiċi marbuta ma' ertugliflozin b'doži sa 40 mg/kg/jum (madwar 41 darba aktar mill-esponiment għall-mediċina 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'doži 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-riskju 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-mediċina mhux marbuta fil-bniedem b'MRHD ta' 15-il mg/jum).

Mutaġġeni

Ertugliflozin ma kienx mutaġġeniku 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 ngħataw ertugliflozin bid-dożi 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-oġhla 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 ngħataw ertugliflozin minn jum 6 tat-tqala sa jum 21 tat-treddiġ 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 ingħata lill-firien żgħażaġh mill-21 jum ta' wara t-twelid (PND, *postnatal day*) sad-90 PND, li huwa perjodu ta' żvilupp tal-kliewi li jaqbel ma' tard fit-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem, deheru żieda fil-piż tal-kliewi, twessigħ tal-pelvi u tat-tubuli tal-kliewi, u mineralizzazzjoni tat-tubuli tal-kliewi 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, żieda 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-ħażna

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

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 waħda.

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

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
Data ta' l-aħħar tiġdid: 15 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI 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

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

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

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

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

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

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

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 ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 5 mg ertugliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

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 jintlaħaqx 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/1/18/1267/001 (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 inkluz.

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 ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 15-il mg ertugliflozin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

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 jintlaħaqx 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 inkluz.

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet 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' medicini 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.
- Huwa jgħin ukoll biex jevita insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.
- Steglatro jista' jintuża waħdu jew ma' xi medicini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm.
- Inti trid tkompli ssegwi l-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju 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-gisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed jew l-insulina li l-gisem tiegħek jipproduci ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek. Meta jigri dan, 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 tiehu 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. It-tabib jista' jagħmel testijiet tad-demmm biex jara kemm qed jahdmu sew il-kliewi.
- għandek jew kellek infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina.
- għandek jew kellek infezzjonijiet bil-ħmira fil-vaġina jew fil-pene.
- għandek dijabete tat-tip 1. Steglatro m'għandux jintuża biex jitratta din il-kondizzjoni minħabba li jista' jżid ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete f'dawn il-pazjenti.
- tieħu mediċini oħra tad-dijabete; huwa iżjed probabbli li inti jkollok zokkor baxx fid-demmm b'ċerti mediċini.
- tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] 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 uġiħ fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew gheja mhux normali, nifs b'riħa ħelwa, toġhma ħelwa jew toġhma ta' metall f'ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-egreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi tal-keton" fl-awrina jew fid-demmm, 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 żieda fil-ħtieġa tal-insulina minħabba operazzjoni serja jew mard serju.

Huwa importanti li tiċċekkja saqajk b'mod regolari u ssegwi kwalunkwe pariri li ngħatajt mill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar il-kura tas-saqajn.

Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa tahlita ta' sintomi ta' wġiħ, sensittività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-zona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiffлах. 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-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tiġi ttrattata immedjatament.

Meta din il-mediċina tintuża flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa, jista' jseħħ zokkor baxx fid-demmm (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-insulina jew tal-mediċina l-oħra tiegħek.

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

Zokkor fl-awrina

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Steglatro

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

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk inti qed tieħu mediċini oħra li jbaħxu z-zokkor fid-demmm 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 tieħu 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-ħalib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tisqi lit-tarbija tiegħek jekk tieħu 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-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, it-teħid 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 jitbaxxew wisq (ipoglicemija), li jista' jikkawża sintomi bħal roġħda, għaraq, u bidla fil-vista, u jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issuqx u tużax għodod jew magni jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tieħu Steglatro.

Steglatro fih lactose

Jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Steglatro fih sodium

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

3. Kif għandek tieħu Steglatro

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

Kemm għandek tieħu

- 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'riçetta d-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

Kif tieħu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola; jekk għandek diffikultajiet biex tibra', il-pillola tista titkisser jew titfarrak.
- Ħu pillola waħda kull filgħodu. Ipprova ħudha fl-istess ħin; dan jgħinek tiftakar toħodha.
- Tista' tieħu l-pillola tiegħek mal-ikel jew mingħajru.
- Inti teħtieġ li tkompli ssegwi l-pjan tal-ikel u tal-eżerċizzju tiegħek waqt li tieħu Steglatro.

Jekk tieħu Steglatro aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Steglatro

X'tagħmel jekk tinsa' tieħu pillola jiddependi minn kemm għad fadal għad-doża li jmiss.

- Jekk ikun għad fadal 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jmiss, ħu d-doża ta' Steglatro malli tiftakar. Imbagħad ħu d-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.
- Jekk ikun għad fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt tieħu.

Imbagħad hu d-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu.

Tihux doża doppja (żewġ doži fl-istess jum) biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Steglatro

Tiqafx tiehu din il-medicina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demmm tiegħek jistgħu jiżdiedu jekk inti twaqqaf il-medicina.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

- zieda fil-livelli ta' "korpi tal-keton" fl-awrina jew fid-demmm tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa
- tħossok imdardar/ra jew tirremetti
- uġiġħ fl-istonku
- għatx eċċessiv
- tehid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' ngħas jew għeja mhux tas-soltu
- nifs b'riha helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek

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

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

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

Jekk tinnota xi wiehed 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:

Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (komuni hafna, tista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10)

Is-sinjali ta' infezzjoni fl-apparat tal-awrina huma:

- sensazzjoni ta' hruq meta tagħmel l-awrina
- awrina li tidher imdardra
- uġiġħ fil-pelvi jew fin-nofs tad-dahar (meta l-kliwi jkunu infettati)

Għalkemm mhux komuni, jekk ikollok id-deni jew tara d-demmm mal-awrina, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

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 dgħajjed/dgħajfa, speċjalment meta tqum bilwieqfa
- ħass ħażin

Huwa aktar probabbli li tiġi deidratat/a jekk inti:

- għandek problemi tal-kliewi
- tiegħu medicini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina tiegħek (dijuretici) jew li jbaxxu l-pressjoni
- għandek 65 sena jew aktar

Zokkor baxx fid-demem (ipoglicemija; komuni)

It-tabib tiegħek se jgħidlek kif għandek titratta zokkor baxx fid-demem u x'għandek tagħmel jekk ikollok xi wiehed mis-sinjali u s-sintomi t'hawn taht. It-tabib jista' jbaxxi d-doża tal-insulina jew ta' medicina oħra tad-dijabete tiegħek.

Sinjali u sintomi ta' zokkor baxx fid-demem jistgħu jinkludu:

- uġiġħ ta' ras
- ngħas
- irritabilità
- ġuħ
- sturdament
- konfużjoni
- għaraq
- thossok nervuż
- dgħufija
- qalb thabbat tghaġġel

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

Effetti sekondarji oħra meta tiegħu Steglatro:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina (traxx)

Komuni

- infezzjonijiet bil-ħmira 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-demem jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' urea fid-demem tiegħek
- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' kolesterol totali u "ħażin" (msejjaħ kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa [LDL, low density lipoprotein] - tip ta' xaħam fid-demem tiegħek)
- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demem fid-demem tiegħek (imsejjaħ emoglobina)

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

- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet marbuta mal-funzjoni tal-kliewi (bħal 'kreatinina')

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

Din il-medicina m'għandha bżonn 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'għadekx 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 L-pyroglutamic acid ekwivalenti għal 5 mg ertugliflozin.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Steglatro 15-il mg fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid ekwivalenti għal 5 mg ertugliflozin.
- 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 naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa 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 naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa 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 jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@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 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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 B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
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
dpoc_austria@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
inform_pt@merck.com

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: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673
+357 22866700
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67 364224
msd_lv@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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tfn: + 46 (0)77 570 04 88
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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