

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 5 mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).

Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 15-il mg ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, kannella fl-isfar, forma ta' lewża, 12.0 x 7.4 mm, imnaqqxa b'"554" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, kannella, forma ta' lewża, 12.0 x 7.4 mm, imnaqqxa b'"555" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- meta metformin u/jew wiehed mis-sulphonylureas (SU) u wiehed mill-monokomponenti ta' Steglujan ma jipprovdux kontroll glicemiku adegwat.
- f'pazjenti li diġà qed jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni ta' ertugliflozin u sitagliptin bħala pilloli separati.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Požoloġija

Id-doża tal-bidu rakkomandata hija 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin darba kuljum. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw id-doża tal-bidu, id-doża tista' tiżdied għal 15-il mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin, darba kuljum, jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku addizzjonali.

Għal pazjenti ttrattati b'ertugliflozin li qed jinqalbu fuq Steglujan, id-doża ta' ertugliflozin tista' tinżamm l-istess.

Meta Steglujan 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 Steglujan (ara sezzjoni 4.4).

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

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Hija rakkomandata valutazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi qabel jinbeda Steglujan 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 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min (ara sezzjoni 4.4).

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

Il-kombinazzjoni b'doża fissa ta' ertugliflozin u sitagliptin m'għandhiex tintuża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi, b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end stage renal disease*), jew li qed jirċievu d-dijalisi. Ertugliflozin mhuwiex mistenni li jkun effettiv f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

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

Anzjani (età ≥ 65 sena)

Ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża ta' Steglujan abbażi tal-età. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi. Minhabba li jistgħu jseħħu anormalitajiet fil-funzjoni tal-kliwi wara li jinbeda ertugliflozin, u sitagliptin huwa magħruf li jitneħħa b'mod sostanzjali mill-kliwi, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi stmata b'mod aktar frekwenti f'pazjenti anzjani. Għandhom jitqiesu l-funzjoni tal-kliwi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Hemm esperjenza limitata b'Steglujan f'pazjenti ta' ≥ 75 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Steglujan 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

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

Steglujan m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1.

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġiġħ addominali persistenti u sever. Fejqaq tal-pankreatite ġie osservat wara t-twaqqif ta' sitagliptin (bi trattament ta' sostenn jew mingħajru), iżda ġew irrappurtati każijiet rari ħafna ta' pankreatite li tinnekrotizza jew emorraġika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Steglujan u prodotti mediċinali oħrajn li hemm il-possibbiltà ta' suspett fihom għandhom jitwaqqfu; jekk tiġi kkonfermata pankreatite akuta, Steglujan m'għandux jinbada mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

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 Steglujan (ara sezzjoni 4.8), b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliwi (eGFR inqas minn 60 ml/min/1.73 m² jew CrCl inqas minn 60 ml/min), pazjenti anzjani (≥ 65 sena), pazjenti fuq id-dijuretici jew pazjenti fuq terapija kontra l-ipertensjoni bi storja ta' ipotensjoni. Qabel jinbada Steglujan, għandu jiġi vvalutat l-istat tal-volum u għandu jiġi kkoreġut jekk dan ikun indikat. Immonitorja għal sinjali u sintomi wara li tinbada t-terapija.

Minħabba 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-kliwi (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 Steglujan. Għandu jitqies twaqqif temporanju tat-trattament b'Steglujan sakemm jiġi kkoreġut it-telf ta' fluwidu.

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*), u ġew irrappurtati każijiet fi provi kliniċi b'ertugliflozin. F'numru ta' każijiet, il-prezentazzjoni 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. Mhuwix magħruf jekk huwix aktar probabbli li sseħħ DKA b'doži oġhla ta' ertugliflozin.

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

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

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

Qabel jinbada Steglujan, għandhom jitqiesu fatturi fl-istorja tal-pazjent li jistgħu jippredisponu għall-ketoacidożi.

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'kondizzjonijiet li jwasslu għal tehid ristrett ta' ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jitnaqqsulhom id-doži tal-insulina u pazjenti b'żieda fil-htieġa 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' Steglujan f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 ma ġewx stabbiliti u Steglujan 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

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

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

Indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi

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

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

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

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

Ipoglicemija b'uzu flimkien mal-insulina u ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina
Ertugliflozin jista' jżid ir-riskju ta' ipoglicemija meta jintuża flimkien mal-insulina u/jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina, li huma magħrufa li jikkawżaw l-ipoglicemija (ara sezzjoni 4.8). Għet osservata ipoglicemija meta sitagliptin intuża flimkien ma' insulina jew sulphonylurea. 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' Steglujan (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Kien hemm rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġjoedima u kondizzjonijiet ta' ġilda li titqaxxar inkluża s-sindrome ta' Stevens-Johnson. Il-bidu ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħ fl-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-trattament, b'xi rapporti jseħħu wara l-ewwel doża. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva, Steglujan għandu jitwaqqaf. Kawżi possibbli oħra għall-avveniment għandhom jiġu evalwati, u għandu jinbeda trattament alternattiv għad-dijabete.

Pemfigojd bulluż

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

Pazjenti anzjani

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

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

Minhabba l-mod kif jaħdem ertugliflozin, pazjenti li jieħdu Steglujan 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 mhuwiex rakkomandat minhabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhuwiex 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.

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

Ma sarux studji farmakokinetiċi dwar interazzjonijiet tal-mediċina b'Steglujan; madankollu, dawn l-istudji saru b'ertugliflozin u sitagliptin, is-sustanzi attivi individwali ta' Steglujan.

Ertugliflozin

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Dijuretiċi

Ertugliflozin jista' jżid mal-effett dijuretiku 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' Steglujan (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

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

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

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

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 jiġriex permezz ta' inibizzjoni ta' OATP minn ertugliflozin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikanza klinika.

Sitagliptin

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq sitagliptin

Sitagliptin jitneħħa primarjament mhux mibdul fl-awrina, u l-metaboliżmu huwa sensiela ta' reazzjonijiet minuri. Studji *in vitro* indikaw li l-enzima prinċipali responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Il-metaboliżmu jista' jkollu rwol iktar sinifikanti fit-tneħħija ta' sitagliptin fil-każ ta' indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*). Għal din ir-raġuni, jista' jkun li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (jiġifieri.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jibdlu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew ESRD.

Studji dwar interazzjoni bejn il-mediċini li saru f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 jew f'voluntiera f'saħħithom jissuggerixxu li metformin u ciclosporin ma kellhom l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin.

Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħra

Fi studji dwar interazzjoni bejn il-mediċini, sitagliptin ma kellux effetti ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' dawn li ġejjin: metformin, rosiglitazone, glyburide, simvastatin, warfarin, u kontraċettivi mill-halq.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' Steglujan jew tal-komponenti individwali tiegħu fil-halib tal-bniedem, dwar l-effetti fuq it-tarbija li qed titredda', jew dwar l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib. Ma saru l-ebda studji fuq annimali li qed iredgħu bil-komponenti f'daqqa ta' Steglujan. Ertugliflozin u sitagliptin jkunu preżenti fil-halib ta' firien li jkunu qed iredgħu. Ertugliflozin ikkawża effetti fil-frieh tal-firien li kienu qed iredgħu.

Effetti medjati b'mod farmakoloġiku ġew osservati f'firien zghazagh ittrattati b'ertugliflozin (ara sezzjoni 5.3). Minhabba li l-maturazzjoni tal-kilwa tal-bniedem isseħħ *in utero* u matul l-ewwel sentejn tal-ħajja meta jista' jseħħ l-esponiment mit-treddigh, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/tfal zghar. Steglujan m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Steglujan m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wiehed għandu jqis li ġew irrappurtati sturdament u hedla ta' ngħas b'sitagliptin. Barra dan, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Steglujan jintuża flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-

insulina u dwar ir-riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bhal 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

Ertugliflozin u Sitagliptin

Is-sigurtà ta' ertugliflozin mogħti flimkien ma' sitagliptin giet evalwata f'990 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 ittrattati għal 26 ġimgħa fi tliet studji; studju dwar fatturi ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum imqabbla mal-komponenti individwali, studju kkontrollat bi placebo ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg bhala terapija miżjuda ma' sitagliptin 100 mg u metformin darba kuljum, u studju kkontrollat bi placebo ta' terapija inizjali b'ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg darba kuljum flimkien ma' sitagliptin 100 mg darba kuljum (ara sezzjoni 5.1). L-inċidenza u t-tip ta' reazzjonijiet avversi f'dawn it-tliet studji kienu simili għar-reazzjonijiet avversi li deheru b'ertugliflozin u huma deskritti hawn taħt f'Tabella 1. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi addizzjonali identifikati f'dawn it-tliet provi li kienu jinkludu sitagliptin meta mqabbla mat-tliet studji b'ertugliflozin ikkontrollati bil-placebo (ara taħt).

Ertugliflozin

Ġabra ta' provi kkontrollati bil-placebo

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

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni matul il-programm kliniku kollu kienu infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vaġina, u infezzjonijiet mikotiċi oħra fil-ġenitali tan-nisa. Ketoacidożi tad-dijabete serja seħħet b'mod rari. Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula" għall-frekwenzi u ara sezzjoni 4.4.

Sitagliptin

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inklużi pankreatite u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. Ipoglicemija giet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (4.7%-13.8%) u mal-insulina (9.6%) ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*). Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), 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 ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi Frekwenza	Reazzjoni Avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	Infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vaġina u infezzjonijiet mikotiċi oħra fil-ġenitali tan-nisa ^{*,†,1}
Komuni	Kandida balanite u infezzjonijiet mikotiċi oħra tal-ġenitali fl-irġiel ^{*,†,1}
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari	Tromboċitopenija ²
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux maghrufa	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu risponsi anafilattiċi ^{*,a,2}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipoglicemija ^{*,†,1,2}
Rari	Ketoaċidożi tad-dijabete ^{*,†,1}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni Mhux komuni	Uġiġh ta' ras ² Sturdament ²
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux maghrufa	Mard tal-interstizju tal-pulmun ^{a,2}
Disturbi gastrointestinali	
Mhux komuni Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa	Stitikezza ² Rimettar ^{a,2} Pankreatite akuta ^{a,*,b,2} Pankreatite emorraġika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali ^{*,a,2}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa	Hakk ^{a,2} Angjoedima ^{a,*,2} Raxx ^{a,*,2} Urtikarja ^{a,*,2} Vaskulite kutanja ^{a,*,2} Kondizzjonijiet ta' tqaxir fil-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{a,*,2} Pemfigojd bulluż ^{a,*,2}
Disturbi muskuluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa Mhux maghrufa	Artralġja ^{a,2} Mijalġja ^{a,2} Uġiġh fid-dahar ^{a,2} Artropatija ^{a,2}
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tnaqqis fil-volum ^{*,†,1}

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni Mhux komuni	Żieda fl-għamil tal-awrina ^{‡,1} Disurja ¹ , Żieda ta' kreatinina fid-demem/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli ^{†,1}
Mhux magħrufa Mhux magħrufa	Funzjoni tal-kliewi indebolita ^{a,2} Insuffiċjenza akuta tal-kliewi ^{a,2}
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni	Prurite fil-vulva u fil-vaġina ¹
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Għatx ^{§,1}
Investigazzjonijiet	
Komuni	Lipidi mibdula fis-serum ^{¶,1} , Żieda fl-emoglobina ^{**1} , żieda ta' BUN i ^{¶¶1}

¹ Reazzjoni avversa b'ertugliflozin.

² Reazzjoni avversa b'sitagliptin.

* 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 plaċebo, rispettivament, kienu LDL-C 5.8% u 8.4% versus 3.2%; kolesterol totali 2.8% u 5.7% versus 1.1%. madankollu, HDL-C 6.2% u 7.6% versus 1.9%. Bidliet perċentwali medjani mil-linja bażi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus plaċebo, rispettivament, kienu trigliċeridi -3.9% u -1.7% versus 4.5%.

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

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

^a Reazzjonijiet avversari ġew identifikati permezz ta' sorveljanza wara t-tqeghid fis-suq.

^b Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari taht.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Tnaqqis fil-volum (ertugliflozin)

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-plaċebo, 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-plaċebo. FI-analiżi 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-dijuretiċi kellhom inċidenza oghla ta' tnaqqis fil-volum fil-gruppi ta' ertugliflozin meta mqabbla mal-grupp ta' paragun (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' paragun u għal individwi b'eGFR 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², l-inċidenza kienet 6.4%, 3.7% u 0% rispettivament.

Ipoglicemija (ertugliflozin)

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

Meta ertugliflozin żdied ma' metformin u tqabbel ma' sulphonylurea, l-inċidenza tal-ipoglicemija kienet akbar għas-sulphonylurea (27.2%) meta mqabbla ma' ertugliflozin (5.6% u 8.2% għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament).

F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li kienu qed jieħdu insulini, SU, jew meglitinides bħala mediċina 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).

Ketoacidozi tad-Dijabete (ertugliflozin)

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

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

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.

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali (ertugliflozin)

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

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

Sitagliptin

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

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

pioglitazone flimkien ma' metformin), hedla ta' ngħas u dijarea (mhux komuni b' metformin), u ħalq xott (mhux komuni bl-insulina (flimkien ma' metformin jew mingħajru)).

TECOS (prova li evalwat ir-rizultati kardjovaskulari b' sitagliptin [Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin])

L-istudju dwar sigurtà kardjovaskulari b' sitagliptin (TECOS) kien jinkludi 7,332 pazjent ittrattati b' sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m²), u 7,339 pazjent ittrattati bi placebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata. Iż-żewġ trattamenti żdiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA1c u l-fatturi ta' riskju CV. L-inċidenza totali ta' avvenimenti avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet simili ta' dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo.

Fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata, fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina u/jew xi wiehed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 2.7 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 2.5 % f'pazjenti ttrattati bi placebo; fost pazjenti li ma kinux qed jużaw insulina u/jew xi wiehed mis-sulphonylureas fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet 1.0 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.7 % f'pazjenti ttrattati bi placebo. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' pankreatite kkonfermati permezz ta' aġġudikazzjoni kienet 0.3 % f'pazjenti ttrattati b' sitagliptin u 0.2 % f'pazjenti ttrattati bi placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

F'każ ta' doża eċċessiva b' Steglujan, uża l-miżuri ta' sostenn tas-soltu, (eż., neħhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku li jinkludi l-kisba ta' elettrokardjogramm, u ibda trattament ta' sostenn) skont kif indikat mill-istat kliniku tal-pazjent.

Ertugliflozin

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. It-tneħħija ta' ertugliflozin permezz tal-emodijalizi ma gietx studjata.

Sitagliptin

Waqt provi kliniċi kkontrollati f'individwi f'saħħithom, ingħataw doži waħdiet sa 800 mg sitagliptin. Iż-żidiet minimi fil-QTc, li ma tqisux klinikament rilevanti, kienu osservati fi studju wiehed b'doża ta' 800 mg sitagliptin. M'hemmx esperjenza b'doži akbar minn 800 mg fi studji kliniċi. Fi studji ta' Fażi I b'ħafna doži, ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet kliniċi avversi marbuta mad-doża osservati b' sitagliptin b'doži sa 600 mg kuljum għal perjodi sa 10 ijiem u 400 mg kuljum għal perjodi sa 28 jum.

Sitagliptin huwa kemxejn dijaliżabbli. Fi studji kliniċi, madwar 13.5% tad-doża tneħħiet wara sessjoni ta' emodijalizi ta' 3 sa 4 sigħat. Tista' titqies l-emodijalizi fit-tul jekk tkun klinikament xierqa. Mhux magħruf jekk sitagliptin hux dijaliżabbli permezz ta' dijaliżi mill-peritonew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jittiehdu mill-ħalq li jbaḡxu l-glucose fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD24.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Steglujan jikkombina żewġ sustanzi kontra l-iperglicemija b'mekkanizmi ta' azzjoni li jikkomplimentaw lil xulxin biex itejbu l-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2: ertugliflozin, inibitur ta' SGLT2, u sitagliptin phosphate, inibitur ta' DPP-4.

Ertugliflozin

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

Sitagliptin

Sitagliptin huwa membru ta' klassi ta' sustanzi kontra l-iperglicemija li jittiehdu mill-halq li jissejhu inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). It-titjib fil-kontroll glicemiku osservat b'dan il-prodott medicinali jista' jiġi medjat billi jitjebu l-livelli tal-ormoni attivi incretin. L-ormoni incretins, li jinkludu l-peptide-1 li qisu glucagon (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*), u l-polyptide insulinotropiku li jiddependi mill-glucose (GIP – *glucose-dependent insulinotrophic polypeptide*), jintreħew mill-intestini matul il-ġurnata, u l-livelli joghlew b'rispons għal ikla. L-incretins huma parti minn sistema endoġena li hija involuta fir-regolazzjoni fizjoloġika tal-omeostasi tal-glucose. Meta l-koncentrazzjonijiet ta' glucose fid-demm ikunu normali jew għoljin, GLP-1 u GIP iżidu s-sintesi u r-rilaxx tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa permezz ta' sensiela ta' reazzjonijiet li jagħtu sinjali ġewwa ċ-ċelluli li jinvolvu AMP ċiklika. F'annimali bid-dijabete ta' tip 2 bhala mudelli it-ttrattament b'GLP-1 jew b'inibituri ta' DPP-4 intwera li jtejjeb ir-rispons taċ-ċelluli beta għall-glucose u jstimula l-bijosintesi u r-rilaxx tal-insulina. B'livelli oghla ta' insulina, jitjeb it-teħid tal-glucose fit-tessuti. Barra dan, GLP-1 inaqqas it-tnixxija ta' glucagon miċ-ċelluli alfa tal-frixa. Koncentrazzjonijiet inqas ta' glucagon, flimkien ma' livelli oghla ta' insulina, iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' glucose mill-fwied, li jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' glucose fid-demm. L-effetti ta' GLP-1 u GIP jiddependu mill-glucose b'tali mod li meta l-koncentrazzjonijiet ta' glucose fid-demm ikunu baxxi, l-istimuli ta' rilaxx tal-insulina u t-trażzin tat-tnixxija tal-glucagon minn GLP-1, ma jiġux osservati. Kemm għal GLP-1 kif ukoll għal GIP, l-istimulu tar-rilaxx tal-insulina jitjeb hekk kif il-koncentrazzjonijiet tal-glucose joghlew aktar minn dawk normali. Apparti dan, GLP-1 ma jfixkilx ir-rispons normali tal-glucagon għall-ipoglicemija. L-attività ta' GLP-1 u GIP hija limitata mill-enzima DPP-4, li malajr tidrolizza l-ormoni incretin biex tipproduċi prodotti inattivi. Sitagliptin jipprevjeni l-idrolisi tal-ormoni incretin minn DPP-4, u b'hekk iwassal għal żieda fil-koncentrazzjonijiet tal-forom attivi ta' GLP-1 u GIP fil-plażma. Billi jtejjeb il-livelli ta' incretin attiv, sitagliptin iżid ir-rilaxx tal-insulina u jnaqqas il-livelli tal-glucagon b'mod li jiddependi mill-glucose. F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 bl-iperglicemija, dawn il-bidliet fil-livelli tal-insulina u l-glucagon iwasslu għal tnaqqis fl-emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) u jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet ta' glucose waqt is-sawm u wara l-ikel. Il-mekkanizmu ta' sitagliptin li jiddependi mill-glucose huwa distint mill-mekkanizmu ta' sulphonylureas, li jżidu s-sekrezzjoni tal-insulina anki meta l-livelli ta' glucose huma baxxi u jistgħu jwasslu għal ipoglicemija f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u f'individwi normali. Sitagliptin huwa inibitur qawwi u selettiv ħafna tal-enzima DPP-4 u f'koncentrazzjonijiet terapewtiċi ma jinibixxi l-enzimi DPP-8 jew DPP-9 li huma relatati mill-qrib.

Fi studju ta' jumejn f'individwi f'saħħithom, sitagliptin waħdu zied il-koncentrazzjonijiet ta' GLP-1 attiv, filwaqt li metformin waħdu zied il-koncentrazzjonijiet ta' GLP-1 attiv u totali sa punt simili. L-għoti fl-istess ħin ta' sitagliptin u metformin kellu effett addittiv fuq il-koncentrazzjonijiet ta' GLP-1 attiv. Sitagliptin, iżda mhux metformin, zied il-koncentrazzjonijiet ta' GIP attiv.

Effetti farmakodinamiċi

Ertugliflozin

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

Židiet li jiddependu mid-doża fl-ammont ta' glucose li jitneħħa fl-awrina ġew osservati f'individwi f'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 tnehhija kważi 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

Ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin ġew studjati fi 3 studji kliniċi, ta' Fażi 3, b'hafna ċentri, arbitrarji, ikkontrollati bil-plaċebo u b'sustanza attiva ta' paragun, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, li kienu jinvolvu 1,985 pazjent b'dijabete tat-tip 2. Fit-3 studji, d-distribuzzjoni tar-razza kienet tvarja minn 72.9% sa 90.4% Bojod, 0.0% sa 20.3% Asjatiċi, 1.9% sa 4.5% Suwed u 4.8% sa 5.4% Oħrajn. Pazjenti Ispaniċi jew Latino kienu jgħoddu 15.6% sa 36.1% tal-popolazzjoni. L-età medja tal-pazjenti f'dawn it-3 studji kienet tvarja minn 55.1 sa 59.1 snin (firxa minn 21 sena sa 85 sena). Fit-3 studji, 16.2% sa 29.9% tal-pazjenti kellhom età ≥ 65 sena u 2.3% sa 2.8% kellhom età ≥ 75 sena.

Studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin bħala terapija miżjuda flimkien ma' metformin

Total ta' 1,233 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ippartecipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju, b'hafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin 100 mg imqabbel mal-komponenti individwali. Pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin ($\geq 1,500$ mg/jum) intagħżlu b'mod arbitrarju għal wiehed minn ħames 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 2).

Tabella 2: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin bħala terapija miżjuda flimkien ma' metformin imqabbla mal-komponenti individwali waħedhom*

	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 wiehed tal-element varjabbli tar-rizultat.

[†] Medji tal-*least squares* aġġustati għat-trattament, 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 korrisonendenti ta' ertugliflozin jew sitagliptin (ibbażat fuq il-paraguni aġġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni logistika bil-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-*data*).

Ertugliflozin bhala terapija miżjuda flimkien ma' metformin u sitagliptin

Total ta' 463 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin ($\geq 1,500$ mg/jum) u sitagliptin 100 mg darba kuljum ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimġha, 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 ntaġġlu 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 3).

Tabella 3: Rizultati f'Ġimġha 26 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u sitagliptin*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15-il mg	Placebo
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-placebo (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-placebo (medja tal-LS [†] , CI ta' 95%)	-2.0 [‡] (-2.6, -1.4)	-1.7 [‡] (-2.3, -1.1)	

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

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

[‡] $p < 0.001$ imqabbel mal-placebo.

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 ġimġha, 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 flimkien ma' sitagliptin. Dawn il-pazjenti, li ma kienu qed jirċievu l-ebda trattament antiiperglicemiku fl-isfond, intaġġlu b'mod arbitrarju biex jirċievu ertugliflozin 5 mg jew ertugliflozin 15-il mg flimkien ma' sitagliptin (100 mg) jew placebo darba kuljum (ara Tabella 4).

Tabella 4: Rizultati f'Ġimgha 26 minn studju ta' terapija b'ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin*

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

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

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

[‡] p < 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

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

Glucose fi stat ta' sawm fil-plażma

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

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

Effikaċja f'pazjenti b'HbA1c ≥ 10% fil-linja bażi

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

Glucose wara l-ikel

Meta ntuża bhala monoterapija, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut mill-plaċebo ta' 3.83 u 3.74 mmol/l fil-glucose ta' wara l-ikel (PPG, *post-prandial glucose*) wara saġhtejn.

Il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin 5 jew 15-il mg ma' sitagliptin wasslet għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut mill-plaċebo ta' 3.46 u 3.87 mmol/l fil-PPG wara saġhtejn.

Pressjoni tad-demem

Wara trattament ta' 26 ġimgha, il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg u sitagliptin 100 mg wasslet għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku fil-pressjoni sistolika tad-demem (SBP, *systolic blood pressure*) meta mqabbla ma' sitagliptin waħdu (-2.8 u -3.0 mmHg għal E5/S100 u E15/S100 rispettivament) jew plaċebo (-4.4 u -6.4 mmHg għal E5/S100 u E15/S100, rispettivament). B'mod addizzjonali, meta jiżdied ma' terapija ta' metformin u sitagliptin fl-isfond, ertugliflozin 5 mg u

15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku fl-SBP imnaqqas mill-placebo ta' 2.9 u 3.9 mmHg, rispettivament.

Analizi ta' sottogrupp

F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 trattati b'ertugliflozin flimkien ma' sitagliptin, it-titjib fl-HbA_{1c} kien simili fis-sottogrupper kollha definiti mill-età, mis-sess u mir-razza, u mit-tul ta' żmien b'dijabete mellitus tat-tip 2.

L-Istudju ta' Sigurtà Kardjovaskulari TECOS

TECOS kien studju arbitrarju f'14,671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi trattata b'HbA_{1c} ta' ≥ 6.5 sa 8.0% b'mard CV stabbilit li rċievw sitagliptin (7,332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 ml/min/1.73 m²) jew placebo (7,339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tiegħu kienet l-istandards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b'eGFR < 30 ml/min/1.73 m² ma ġewx irreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2,004 pazjenti b'età ta' ≥ 75 sena u 3,324 pazjent b'indeboliment tal-kliewi (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²).

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza fl-HbA_{1c} bejn il-grupper ta' sitagliptin u tal-placebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27); $p < 0.001$.

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

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta żdied mal-kura tas-soltu, ma żiedx ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb meta mqabbel mal-kura tas-soltu mingħajr sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (ara Tabella 5).

Tabella 5: Rati tar-rizultati kardjovaskulari komposti u r-rizultati sekondarji l-aktar importanti

	Sitagliptin 100 mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	valur p [†]
	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*		
Analizi fil-Popolazzjoni bl-Intenzjoni li tiġi Ttrattata						
Numru ta' pazjenti	7,332		7,339			
Skop Finali Kompost Primarju (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar għal anġina mhux stabbli)	839 (11.4)	4.1	851 (11.6)	4.2	0.98 (0.89–1.08)	<0.001
Skop Finali Kompost Sekondarju (Mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, jew puplesija mhux fatali)	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
Rizultat Sekondarju						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaci kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Rikoverar l-isptar minhabba anġina mhux stabbli	116 (1.6)	0.5	129 (1.8)	0.6	0.90 (0.70–1.16)	0.419
Mewt minn kull kawża	547 (7.5)	2.5	537 (7.3)	2.5	1.01 (0.90–1.14)	0.875
Rikoverar l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb [‡]	228 (3.1)	1.1	229 (3.1)	1.1	1.00 (0.83–1.20)	0.983

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

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

[‡] L-analizi ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb giet aġġustata għal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Steglujan

Steglujan intwera li huwa bijoekwivalenti għall-għoti flimkien ta' dozi korrispondenti ta' pilloli ta' ertugliflozin u sitagliptin.

L-effetti ta' ikla b'ammont għoli ta' xaham fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin u sitagliptin meta jingħataw bhala pilloli Steglujan huma kumparabbli ma' daww irrapportati għall-pilloli individwali. L-għoti ta' Steglujan mal-ikel naqqas is- C_{\max} ta' ertugliflozin b'29% u ma kellu l-ebda effett ta' sinifikat fuq l-AUC_{inf} ta' ertugliflozin, jew fuq l-AUC_{inf} u s- C_{\max} ta' sitagliptin.

Ertugliflozin

Introduzzjoni ġenerali

Il-farmakokinetika ta' ertugliflozin tixxiebah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Il-medja tal-AUC u tas- C_{max} fil-plażma fi stat fiss kienu 398 ng·siegħa/ml u 81 ng/ml, rispettivament, bi trattament b'5 mg ertugliflozin darba kuljum, u 1,193 ng·siegħa/ml u 268 ng/ml, rispettivament, bi trattament bi 15-il mg ertugliflozin darba kuljum. L-istat fiss intlaħaq wara 4 sa 6 ijiem ta' għoti ta' doża ta' ertugliflozin darba kuljum. Ertugliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-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-oghla koncentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma (T_{max} medjan) isehħu siegħa wara d-doża f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} u l-AUC ta' ertugliflozin fil-plażma jżiedu b'mod fi proporzjon mad-doża wara 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 jibdlx 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' rezistenza 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-demmm mal-plażma huwa 0.66.

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħħija sistemika mill-plażma wara doża ta' 100 µg fil-vini kienet 11-il l/siegħa. Il-medja tal-*half-life* tal-eliminazzjoni f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'funzjoni normali tal-kliewi kienet stmata li hija 17-il siegħa abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-għoti ta' soluzzjoni ta' ertugliflozin [¹⁴C] mill-ħalq lil individwi f'saħħithom, madwar 41% u 50% tar-radjuattività marbuta mal-medicina giet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. 1.5% biss mid-doża mogħtija tneħħa bħala ertugliflozin mhux mibdul fl-awrina u 34% bħala ertugliflozin mhux mibdul fl-ippurgar, li x'aktarx huwa minħabba tneħħija 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 hafif, 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 bħala 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 pedjatriki.

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.

Sitagliptin

Assorbiment

Wara l-għoti ta' doża ta' 100 mg mill-halq lil individwi f'saħħithom, sitagliptin kien assorbit malajr, bl-oghla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max} medjan) isehħu minn siegħa sa 4 sigħat wara d-doża. Il-medja tal-AUC ta' sitagliptin fil-plażma kienet ta' 8.52 $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$ u s- C_{max} kienet 950 nM. Il-bijodisponibilità assoluta ta' sitagliptin hija madwar 87%. Billi t-teħid ta' ikla b'ammont għoli ta' xaħam flimkien ma' sitagliptin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika, Steglujan jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru.

L-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża. Il-proporzjonalità mad-doża ma ġiex stabbilita għal C_{max} u $C_{24\text{siegħa}}$ (is- C_{max} żdiedet b'mod ikbar minn fi proporzjon mad-doża u s- $C_{24\text{siegħa}}$ żdiedet b'mod inqas minn fi proporzjon mad-doża).

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Sitagliptin jitneħħa primarjament mhux mibdul fl-awrina, u l-metaboliżmu huwa sensiela ta' reazzjonijiet minuri. Madwar 79% ta' sitagliptin jitneħħa mhux mibdul fl-awrina.

Wara doża ta' sitagliptin [^{14}C] mill-halq, madwar 16 % tar-radjuattività tneħħiet bħala metaboliti ta' sitagliptin. Ġew identifikati sitt metaboliti fil-livell ta' traċċa u mhux mistennija li jikkontribwixxu għall-attività ta' sitagliptin li jinibixxi DPP-4 fil-plażma. Studji *in vitro* indikaw li l-enzima primarja responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin kienet CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8.

Data in vitro uriet li sitagliptin mhuwiex inibitur tal-isoenzimi CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhuwiex induttur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' doża ta' sitagliptin- ^{14}C mill-halq lil individwi f'saħħithom, madwar 100 % tar-radjuattività li nghatat tneħhiet fl-ippurgar (13 %) jew fl-awrina (87 %) fi żmien ġimgħa mill-ghoti tad-doża. It- $t_{1/2}$ terminali apparenti wara doża ta' 100 mg sitagliptin mill-halq kienet ta' madwar 12.4 sigħat. Sitagliptin jakkumula biss b'mod minimu b'doži multipli. It-tneħhija mill-kliewi hija madwar 350 ml/min.

L-eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' tneħhija mill-kliewi u tinvolvi sekrezzjoni attiva mit-tubuli. Sitagliptin huwa sustrat għat-trasportatur-3 tal-anjoni organiċi tal-bniedem (hOAT-3, *human organic anion transporter-3*), li jista' jkun involut fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Ma ġietx stabbilita r-rilevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin. Sitagliptin huwa wkoll sustrat ta' P-gp, li jista' jkun involut ukoll fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin mill-kliewi. Madankollu, ciclosporin, li hu inibitur ta' P-gp, ma naqqasx it-tneħhija ta' sitagliptin mill-kliewi. Sitagliptin mhux sustrat għat-trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew għat-trasportatur 1/2 tal-peptides (PEPT1/2, *peptide transporter 1/2*). *In vitro*, sitagliptin ma inibixxiex transport permezz ta' OAT3 ($IC_{50}=160\ \mu\text{M}$) jew p-glycoprotein (sa $250\ \mu\text{M}$) f'koncentrazzjonijiet rilevanti b'mod terapewtiku fil-plażma. Fi studju kliniku sitagliptin kellu effett zgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma, li jindika li sitagliptin jista' jkun inibitur hafif ta' P-gp.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Ma saru l-ebda studji dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra b'Steglujan u prodotti mediċinali oħra; madankollu, studji bħal dawn saru bis-sustanzi attivi individwali.

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 dgħajef ta' UGTs 1A1 u 1A4 *in vitro* f'koncentrazzjonijiet oghla li mhumiex rilevanti b'mod kliniku. Il-glukuronidi ta' ertugliflozin ma kellhom l-ebda effett fuq dawn l-isoformi. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' mediċini mogħtija flimkien miegħu li jiġu eliminati minn dawn l-enzimi.

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

Valutazzjoni in vitro ta' sitagliptin

Data *in vitro* tissuġġerixxi li sitagliptin la jinibixxi u lanqas jinduċi l-isoenzimi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma biddilx b'mod sinifikanti l-effetti farmakokinetiċi ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, u dan ipprova evidenza *in vivo* għal tendenza baxxa ta' interazzjonijiet ma' sustrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, u OCT. Sitagliptin jista' jkun inibitur hafif ta' P-gp *in vivo*.

Studji ta' transport *in vitro* wrew li sitagliptin huwa sustrat għal P-gp u OAT3. It-trasport ta' sitagliptin li kien medjat minn OAT3 kien inibit *in vitro* minn probenecid, għalkemm ir-riskju ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti huwa meqjus li hu baxx. Ma ġiex evalwat *in vivo* l-ghoti fl-istess hin ta' inibituri ta' OAT3.

Karatteristiċi fil-pazjenti

Il-farmakokinetika ta' sitagliptin ġeneralment kienet simili f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, il-metabolizmu, inkluż permezz ta' CYP3A4, għandu biss rwol żgħir fit-tneħħija ta' sitagliptin. Il-metabolizmu jista' jkollu rwol aktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fejn ikun hemm indeboliment sever tal-kliewi jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*).

Meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom b'ħala kontroll, l-AUC ta' sitagliptin fil-plażma żdiedet b'mod modest f'pazjenti b'GFR ≥ 45 sa < 90 mL/min. Minhabba li żidiet ta' dan id-daqs mhumiex rilevanti b'mod kliniku, mhuwiex meħtieġ agġustament fid-doża f'dawn il-pazjenti.

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża ta' sitagliptin għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (punteġġ ta' Child-Pugh ≤ 9). M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (punteġġ ta' Child-Pugh > 9). Madankollu, billi sitagliptin jitneħħa primarjament mill-kliewi, indeboliment sever tal-fwied mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sitagliptin.

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża abbażi tal-età. L-età ma kellha l-ebda impatt ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin abbażi ta' analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' *data* ta' Fażi 1 u Fażi 2. Individwi anzjani (65 sa 80 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin fil-plażma madwar 19% oġhla mqabbla ma' individwi iżgħar.

Pazjenti pedjatriċi

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

Karatteristiċi oħra tal-pazjenti

Ma huwa meħtieġ l-ebda agġustament fid-doża abbażi tas-sess, tar-razza jew tal-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*). Dawn il-karatteristiċi ma' kellhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' sitagliptin abbażi ta' analiżi komposta ta' *data* farmakokinetika ta' Fażi 1 u fuq analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' *data* ta' Fażi 1 u Fażi 2.

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.

Ertugliflozin

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-medicina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) bid-doża massima rakkomandata għall-bnedmin (MRHD *maximum recommended human dose*) ta' 15-il mg/jum. Il-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet konsistenti ma' farmakoloġija marbuta mat-telf tal-glucose fl-awrina u kienet tinkludi tnaqqis fil-piż u 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-metabolizmu tal-proteina, glukoneoġenesi u żbilanċ fl-elettroliti, u bidliet fl-awrina b'ħal poliurja, glukosurja, u kalċjurja. Bidliet mikroskopiċi marbuta ma' glukosurja u/jew kalċjurja osservati biss fl-animali gerriema kienu jinkludu twessigh tat-tubuli tal-kliewi, 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-medicina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) b'MRHD ta' 15-il mg/jum.

Karċinogeneżi

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

Mutaġeneżi

Ertugliflozin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha fl-analiżi tal-mutazzjoni bil-maqlub tal-mikrobi, fl-analiżi ċitogenika *in vitro* (limfociti 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 zgħażaġh 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, deher żieda fil-piż tal-kliewi, twessigh 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.

Sitagliptin

Ġiet osservata tossiċità fil-kliewi u fil-fwied f'annimali gerriema b'esponimenti sistemici b'valuri 58 darba aktar mil-livell ta' esponiment fil-bniedem, filwaqt li l-livell li fih ma jkunx hemm effett instab li kien ta' 19-il darba aktar mil-livell ta' esponiment fil-bniedem. Ġew osservati anormalitajiet fis-snien inċiżuri fil-firien b'livelli ta' esponiment 67 darba ikbar mil-livell ta' esponiment kliniku; il-livell li fih ma jkunx hemm effett għal din is-sejba kien 58 darba aktar abbażi tal-istudju ta' 14-il ġimgħa fil-far. Ir-rilevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Fi klieb li ġew esposti għal bejn wieħed u iehor 23 darba l-livell ta' esponiment kliniku ġew osservati sinjali fiżiċi temporanji marbuta mat-trattament, li xi whud minnhom jissuggerixxu tossiċità newrali, bħal tehid tan-nifs b'halq miftuħ, hrug ta' bżieq, rimettar abjad bir-ragħwa, nuqqas ta' koordinazzjoni tal-muskoli, treghid, attività mnaqqsa, u/jew pożizzjoni mħatba. Barra minn hekk, b'dożi li wasslu għal-livelli ta'

esponiment sistemiku ta' madwar 23 darba l-livell ta' esponiment fil-bniedem, giet osservata istoloġikament deġenerazzjoni żgħira sa żgħira ħafna fil-muskoli skeletriċi. Il-livell għal dawn is-sejbiet li fih ma kienx hemm effett instab li kien esponiment ta' 6 darbiet il-livell ta' esponiment kliniku.

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku sitagliptin ma ntweriex li għandu effett tossiku fuq il-ġeni. Sitagliptin ma kienx kanċerogeniku fil-ġrieden. Fil-firien, kien hemm inċidenza ikbar ta' adenomi u karċinomi fil-fwied b'livell ta' esponiment sistemiku li kien 58 darba il-livell ta' esponiment fil-bniedem. Billi t-tossicità fil-fwied intweriet li tikkorrelata mal-induzzjoni ta' neoplażja fil-fwied fil-firien, din l-inċidenza ikbar ta' tumuri fil-fwied fil-firien aktarx li kienet sekondarja għal tossicità kronika fil-fwied b'din id-doża għolja. Minħabba l-marġini għoli ta' sigurtà (19-il darba f'dan il-livell ta' mingħajr effett), dawn il-bidliet neoplastiċi mhumiex ikkunsidrati rilevanti għas-sitwazzjoni fil-bnedmin.

Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità fil-firien irġiel u nisa li ngħataw sitagliptin qabel u matul it-tgħammir.

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

Studji dwar tossicità fuq ir-riproduzzjoni wrew li kien hemm inċidenza marbuta mat-trattament kemxejn ikbar ta' formazzjonijiet ħżiena fil-kustilji tal-fetu (kustilji neqsin, ipoplastiċi jew immewġin) fil-friegħ tal-firien li kienu esposti għal livelli sistemiki aktar minn 29 darba l-livelli ta' esponiment fil-bniedem. Tossicità fl-omm dehret fil-fniek fl-livelli aktar minn 29 darba l-livelli ta' esponiment fil-bniedem. Minħabba l-marġini għolja ta' sigurtà, dawn is-sejbiet ma jissuġġerixxux li hemm riskju rilevanti għar-riproduzzjoni tal-bniedem. Sitagliptin jintreha f'ammonti konsiderevoli fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu (proporzjon ta' ħalib/plażma: 4:1).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460)
Calcium hydrogen phosphate (anidru)
Croscarmellose sodium
Sodium stearyl fumarate (E487)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide iswed (E172)
Carnauba Wax (E903)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

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

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

Folji tal-Alu/PVC/PA/Alu

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

Pakketti ta' 30x1 pillola miksija b'rita f'folji b'sarbut toqob biex tinqata' doża waħda.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI 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 Steglujan 5 mg/100 mg miksijin b'rita

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Pilloli Steglujan 15 mg/100 mg miksijin b'rita

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta 'Marzu 2018

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

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

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

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (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' STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/sitagliptin

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

Kull pillola fiha 5 mg ta' ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg ta' sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM 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/1/18/1266/001 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/002 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/003 (30 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/004 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/005 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/006 (90 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/013 (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

Steglujan 5 mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJA TA' STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli
ertugliflozin/sitagliptin

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' STEGLUJAN 15-il mg/100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/sitagliptin

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

Kull pillola fiha 15-il mg ta' ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg ta' sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM 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/1/18/1266/007 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/008 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/009 (30 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/010 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/011 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/012 (90 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1266/014 (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

Steglujan 15-il mg/100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

FOLJA TA' STEGLUJAN 15-il mg/100 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli
ertugliflozin/sitagliptin

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

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Steglujan 5 mg/100 mg pilloli miksija b'rita Steglujan 15-il mg/100 mg pilloli miksija b'rita ertugliflozin/sitagliptin

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Steglujan u għalxiex jintuża

X'inhu Steglujan

Steglujan fih żewġ sustanzi attivi, ertugliflozin u sitagliptin.

- Ertugliflozin jappartieni għall-grupp ta' mediċini msejha inibituri tal-kotrasportatur-2 ta' sodium u glucose (SGLT2, *sodium u glucose co-transporter-2*).
- Sitagliptin jappartieni għall-grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' DPP-4 (*dipeptidyl peptidase-4*).

Għalxiex jintuża Steglujan

- Steglujan ibaxxi l-livelli taz-zokkor fid-demem f'pazjenti adulti (li għandhom 18-il sena u aktar) li għandhom dijabete tat-tip 2.
- Steglujan jista' jintuża minflok tiehu ertugliflozin u sitagliptin bħala pilloli separati.
- Steglujan jista' jintuża waħdu jew ma' xi mediċini oħra li jibaxxu z-zokkor fid-demem.
- Inti trid tkompli ssegwi l-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju tiegħek waqt li tkun qed tiehu Steglujan.

Kif jaħdem Steglujan

- Ertugliflozin jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan jikkawża z-zokkor fid-demem biex jitneħħa fl-awrina tiegħek.
- Sitagliptin jgħin biex iżid il-livelli ta' insulina li jipproduċi l-ġisem tiegħek wara ikla. Huwa jnaqqas ukoll l-ammont ta' zokkor magħmul mill-ġisem tiegħek.

X'inhij dijabete tat-tip 2?

Dijabete tat-tip 2 hija kundizzjoni li fiha l-ġisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed jew l-insulina li l-ġisem tiegħek jipproduċi ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Il-ġisem tiegħek jista' wkoll jipproduċi

wisq zokkor. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, telf tad-dawl u ċirkulazzjoni batuta.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Steglujan

Tihux Steglujan:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandek problemi fil-kliewi.
- għandek jew kellek infezzjonijiet bil-ħmira fil-vaġina jew fil-pene.
- qatt kellek mard serju tal-qalb jew għaddietek puplesija.
- għandek jew kellek marda tal-frixa (bħal pankreatite).
- għandek dijabete tat-tip 1. Steglujan m'għandux jintuza biex jittratta din il-kondizzjoni.
- tieħu mediċini oħra tad-dijabete: huwa iżjed probabbli li inti jkollok zokkor baxx fid-demm b'ċerti mediċini.
- tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] jew ibaxxu l-pressjoni jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- għandek jew kellek ġebbla fil-marrara, dipendenza fuq l-alkoħol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kondizzjonijiet mediċi jistgħu jżidu ċ-ċans li taqbdet pankreatite (ara sezzjoni 4).
- jkollok telf malajr tal-piż, thossok imdardar/ra jew tirremetti, jkollok uġiġh fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew gheja mhux normali, nifs b'riħa helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'ħalqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi tal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jiżdid b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew żieda fil-ħtieġa tal-insulina minħabba operazzjoni serja jew mard serju.
- qatt kellek amputazzjoni fir-riġel.

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

- Ġew irrappurtati każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) f'pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin (ara sezzjoni 4).

Meta din il-mediċina tintuza flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa, jista' jseħh zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija). It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-insulina jew tal-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 jaħdem Steglujan, 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 jiehdu din il-medicina. Mhux magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta tintuża fi tfal u adolexxenti ta' taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Steglujan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti qed tieħu mediċini li jzidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici).
- jekk inti qed tieħu mediċini oħra li jbaħxu l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek, bħal insulina jew mediċini oħra li jzidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa.
- jekk inti qed tieħu digoxin (medicina li tintuża biex titratta taħbit irregolari tal-qalb u problemi oħra tal-qalb). Il-livell ta' digoxin fid-demm tiegħek jista' jkollu bżonn jiġi ċċekkjat jekk tkun qed tieħdu ma' Steglujan.

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-medicina.

Mhux magħruf jekk Steglujan jistax jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek. M'għandekx tieħu din il-medicina waqt it-tqala.

Mhux magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tisqi lit-tarbija tiegħek jekk inti tieħu Steglujan. M'għandekx tuża din il-medicina jekk qed tredda' jew behsiebek tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu ġew irrappurtati sturdament u nġhas b'sitagliptin, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Issuqx u tużax għodod jew magni jekk thossok sturdut/a waqt li tkun qed tieħu Steglujan.

It-teħid ta' din il-medicina flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jzidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa jista' jikkawża li l-livelli taz-zokkor fid-demm jitbaħxew wisq (ipoglicemija), li jista' jikkawża sintomi bħal roġħda, għaraq, jew bidliet fil-vista, u jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

3. Kif għandek tieħu Steglujan

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

Kemm għandek tieħu

- Id-doża rakkomandata ta' Steglujan hija pillola waħda darba kuljum.
- Id-doża ta' Steglujan li inti tieħu se tiddependi mill-kondizzjoni tiegħek u l-ammont ta' ertugliflozin u sitagliptin meħtieġ biex jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jordnalek b'riċetta d-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

Kif tieħu din il-medicina

- Ibla' l-pillola shiħa; jekk għandek diffikultajiet biex tibra', il-pillola tista titkisser jew titfarrak.
- Ħu pillola waħda kull filgħodu. Ipprova ħudha fl-istess hin kuljum; dan jgħinek tiftakar toħodha.
- Inti tista' tieħu l-pillola tiegħek mal-ikel jew mingħajru.

- Inti tehtieg li tkompli ssegwi l-pjan tal-ikel u tal-eżercizzju tiegħek waqt li tiehu Steglujan.

Jekk tiehu Steglujan aktar milli support

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

Jekk tinsa tiehu Steglujan

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha malli tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li tkun insejt tiehu u mur lura għall-iskeda regolari tiegħek.

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

Jekk tieqaf tiehu Steglujan

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Waqqaf Steglujan u kkuntattja tabib minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġh qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek flimkien ma' nawsja u rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' frixa infjammata (pankreatite).
- Reazzjoni allergika serja (frekwenza mhux magħrufa), li tinkludi raxx, horriqija, infafet fil-gilda/gilda titqaxxar u nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ilsien, u fil-griżmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina biex titratta r-reazzjoni allergika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.

Jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji t'hawn fuq, waqqaf din il-mediċina u kkuntattja tabib minnufih.

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

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

Dawn huma s-sinjali ta' ketoacidozi 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
- uġiġh 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' jsehh irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jwaqqaf it-trattament b'Steglujan b'mod temporanju jew permanenti.

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:

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

Sintomi ta' deidratazzjoni jinkludu:

- ħalq xott
- tħossok stordut/a, itik mejt, jew tħossok dgħajjed/dgħajfa, speċjalment meta tqum bilwieqfa
- ħass ħazin

Huwa aktar probabbli li tiġi deidratat/a jekk inti:

- għandek problemi tal-kliewi
- tiehu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina tiegħek (dijuretici) jew ibaxxu 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 wieħed mis-sinjali u s-sintomi t'hawn taħt. It-tabib jista' jbaxxi d-doża tal-insulina jew ta' mediċina oħra tad-dijabete tiegħek.

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

- uġiġħ ta' ras
- nġhas
- irritabilità
- ġuħ
- sturdament
- konfużjoni
- għaraq
- tħossok nervuż
- dgħufija
- qalb tħabbat tghaġġel

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-ħmira fil-vaġina (traxx)
- livell baxx ta' zokkor fid-demem

Komuni

- infezzjonijiet bil-ħmira fil-pene
- bidliet fl-għamil tal-awrina, inklużi bżonn urgenti biex tghaddi l-awrina aktar ta' spiss, f'ammonti akbar, jew bil-lejl
- għatx
- ħakk fil-vaġina
- 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 ħazin (msejjaħ LDL - tip ta' xaħam fid-demem tiegħek)
- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demem fid-demem tiegħek (imsejjaħ emoglobina)
- stitikezza
- gass
- nefħa fl-idejn jew fir-riglejn

- influwenza
- uġiġh ta' ras
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs
- imnieher imblukkat jew inixxi u ġriżmejn juġġhu
- osteoartrite
- uġiġh fi driegħ jew f'riġel
- dardir/rimettar

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

- testijiet tad-demem jistgħu juru bidliet marbuta mal-funzjoni tal-kliewi (bħal 'kreatinina')
- uġiġh meta tghaddi l-awrina
- uġiġh fl-istonku
- dijarea
- ħedla
- ħalq xott
- sturdament
- ħakk

Rari

- numru mnaqqas ta' plejtlets

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi)
- uġiġh fil-ġogi
- uġiġh fil-muskoli
- uġiġh fid-dahar
- mard tal-interstizju tal-pulmun
- pemfigoid bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Steglujan

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-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Steglujan

- Is-sustanzi attivi huma ertugliflozin u sitagliptin.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Steglujan 5 mg/100 mg fiha 5 mg ta' ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Steglujan 15-il mg/100 mg fiha 15-il mg ta' ertugliflozin (bħala ertugliflozin L-pyroglutamic acid) u 100 mg sitagliptin (bħala sitagliptin phosphate monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), calcium hydrogen phosphate (anidru), croscarmellose sodium, sodium stearyl fumarate (E487), magnesium stearate (E470b).
 - Kisja tal-pillola: hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172), carnauba wax (E903).

Kif jidher Steglujan u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Steglujan 5 mg/100 mg huma pilloli miksija b'rita, kannella fl-isfar, forma ta' lewża, 12.0 x 7.4 mm, imnaqqxa b'"554" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Steglujan 15-il mg/100 mg huma pilloli miksija b'rita, kannella, forma ta' lewża, 12.0 x 7.4 mm, imnaqqxa b'"555" fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Steglujan 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-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

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

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ertugliflozin/sitagliptin, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Riżultati interim ta' prova klinika li għadha għaddejja ta' ertugliflozin miżjud ma' kura standard f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 bi storja ta' mard vaskulari stabbilit, jissuġġerixxu żieda ta' madwar 1.2-1.6 drabi fir-riskju ta' amputazzjoni fir-riġel f'pazjenti ttrattati b'ertugliflozin. Żieda fir-riskju ta' amputazzjonijiet b'ertugliflozin hija sostnuta wkoll mill-ġabra kbira ta' *data* ta' sigurtà. L-informazzjoni attwali fl-SmPC "żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) giet osservata fl-istudji kliniċi fit-tul b'inibitur ieħor ta' SGLT2" mhijiex biżżejjed. Għalhekk mhuwiex aċċettat li wieħed jistenna sakemm jiġu sottomessi r-riżultati finali tal-istudju MK-8835-004/B1521021 fl-2020. Għalhekk, s-ezzjoni 4.4 dwar amputazzjonijiet fir-riġel għandha tiġi riveduta, u l-fuljett ta' tagħrif għandu jiġi aġġornat skont l-SmPC.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ertugliflozin/sitagliptin is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom ertugliflozin/sitagliptin mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.