ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita
Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita
Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.

Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.

Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita
Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita
Pillola tonda, roża miksija b'rita b"221" fuq naħa waħda.

Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita
Pillola tonda, *beige* ċar miksija b'rita b'"112" fuq naħa waħda.

Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita
Pillola tonda, beige miksija b'rita b'"227" fuq naħa waħda.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

bħala monoterapija:

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

bħala terapija orali doppja f'kombinazzjoni ma':

- metformin meta d-dieta u l-eżerċizzju, flimkien ma' metformin waħedhom ma jipprovdux kontroll gliċemiku adegwat.
- sulphonylurea meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' doża massima tollerata ta' sulphonylurea waħedhom ma jipprovdux kontroll gliċemiku adegwat u meta metformin ma jkunx adegwat minħabba kontraindikazzjonijiet jew intolleranza.

- agonist ta' peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) (jiġifieri thiazolidinedione) meta l-użu ta' agonist ta' PPARγ huwa xieraq u meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien mal-agonist ta' PPARγ waħedhom ma jipprovdux kontroll glikemiku adegwat.

bħala terapija orali tripla f'kombinazzjoni ma':

- sulphonylurea u metformin meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija b'dawn iż-żewġ prodotti mediċinali ma jipprovdux kontroll gliċemiku adegwat.

- agonista PPARγ u metformin meta l-użu ta' agonista PPARγ ikun xieraq u meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija doppja ma' dawn il-prodotti mediċinali ma jipprovdux kontroll gliċemiku adegwat.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment tal-kliewi
Meta wieħed jikkunsidra l-użu ta' sitagliptin flimkien ma' prodott mediċinali antidijabetiku ieħor, għandhom jiġu ċċekkjati l-kondizzjonijiet għall-użu tiegħu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

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

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

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

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

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

Indeboliment epatiku
M'hemmx għalfejn bidla fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment epatiku ħafif jew moderat Ristaben ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi u għandu jkun hemm attenzjoni (ara sezzjoni 5.2).

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

Anzjani
M'hemmx għalfejn bidla fid-doża minħabba l-età.

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

Metodu ta' kif għandu jingħata
Ristaben jista' jittieħed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali
Ristaben m'għandux jintuża f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 1 jew għall-kura ta' ketoaċidożi dijabetika.

Pankreatite akuta
L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomu li huwa karatteristiku tal-pankreatite akuta: uġigħ addominali persistenti u sever. Fejqan tal-pankreatite ġie osservat wara l-waqfien ta' sitagliptin (bi jew mingħajr kura ta' appoġġ), iżda ġew irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Ristaben u prodotti mediċinali oħrajn li potenzjalment huma suspettużi għandhom jitwaqqfu; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Ristaben m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

Ipogliċemija meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali anti-iperglimiċi oħrajn
Fi provi kliniċi ta' Ristaben bħala terapija waħedha u f'terapija flimkien ma' prodotti mediċinali li mhumiex magħrufin li jikkawżaw ipogliċemija (i.e. metformin u/jew agonist ta' PPARγ), ir-rati ta' ipogliċemija li ġew irrappurti b'sitagliptin kienu simili għar-rati f'pazjenti li kienu qed jieħdu plaċebo. Ipogliċemija ġiet osservata meta sitagliptin intuża flimkien mal-insulina jew ma' sulphonylurea. Għalhekk, biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija, għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' sulphonylurea jew insulina (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali
Sitagliptin jiġi eliminat mill-kliewi. Biex fil-plażma jinkisbu konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin jixbhu li dawk ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, huma rrakkomandati dożi aktar baxxi f'pazjenti b'GFR < 45 mL/min, kif ukoll f'pazjenti b'ESRD li jeħtieġu dijalisi tad-demm jew dijalisi mill-peritonew (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva
Ġew irrapportati rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, anġjoedema u kundizzjonijiet ta' ġilda li titqaxxar inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Il-bidu ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħ fl-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-trattament, b'xi rapporti jseħħu wara l-ewwel doża. Jekk ikun hemm

suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Ristaben għandu jitwaqqaf. Kawżi potenzjali oħrajn għall-episodju għandhom jiġu valutati, 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 ikun issuspettat pemfigojd bulluż, Ristaben għandu jitwaqqaf.

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

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

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

Studji *in vitro* indikaw li l-enzima prinċipali responsabbli għall-metaboliżmu limitat ta' sitagliptin hija CYP3A4, b'kontribuzzjoni minn CYP2C8. F'pazjenti b'funzjoni renali normali, il-metaboliżmu, inkluż dak permezz ta' CYP3A4, għandu biss sehem żgħir fit-tneħħija ta' sitagliptin. Il-metaboliżmu jista' jkollu sehem iktar sinifikanti fl-eliminazzjoni ta' sitagliptin fil-każ ta' indeboliment renali qawwi jew marda tal-kliewi fl-aħħar fażi (ESRD - *end-stage renal disease*). Għal din ir-raġuni, jista' jkun li inibituri qawwija ta' CYP3A4 (i.e. ketoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycin) jistgħu jibdlu l-farmakokinetika ta' sitagliptin f'pazjenti b'indeboliment renali qawwi jew ESRD. L-effett ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 fil-każ ta' indeboliment renali ma ġiex valutat fi studju kliniku.

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

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

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

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

Tagħrif *in vitro* jagħti x'jifhem li sitagliptin la jinibixxi u l-anqas jinduċi l-isoenżimi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma biddilx b'mod sinifikanti l-effetti farmakokinetiċi ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, u dan ipprovda evidenza *in*

vivo għal tendenza baxxa ta'interazzjonijiet ma' sustrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, jew trasportatur organiku katjoniku (OCT). Sitagliptin jista' jkun inibitur ħafif ta' p-glycoprotein *in vivo.*

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

Treddigħ
Mhux magħruf jekk sitagliptin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji fuq l-annimali wrew li sitagliptin jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider. Ristaben m'għandux jintuża waqt it-treddigħ.

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Ristaben m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wieħed għandu jqis li ġew irrappurtati sturdament u ngħas tqil.

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà
Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankrejatite u reazzjonijiet ta' sensittivtà eċċessiva. Ipogliċemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (4.7 %-13.8 %) u l-insulina (9.6 %) (ara sezzjoni 4.4).

Reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella
Reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt (Tabella 1) skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti kif ġej: komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa 1/10); mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa 1/1,000); rari ħafna (< 1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

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

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
trombočitopenija	Rari
Disturbi fis-sistema immuni	
reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu risponsi anafilattiċi*,†	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
ipogliċemija†	Komuni

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Disturbi fis-sistema nervuża	
uġigħ ta' ras	Komuni
sturdament	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mard tal-interstizju tal-pulmun*	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali	
stitikezza	Mhux komuni
rimettar*	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite akuta*,†,‡	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite emorraġika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali*,†	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
prurite*	Mhux komuni
anġjoedima*,†	Frekwenza mhux magħrufa
raxx*,†	Frekwenza mhux magħrufa
urtikarja*,†	Frekwenza mhux magħrufa
vaskulite kutanja*,†	Frekwenza mhux magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqxir fil-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson *,†	Frekwenza mhux magħrufa
pemfigojd bl-infafet*	Frekwenza mhux magħrufa
Distubi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
artralġja*	Frekwenza mhux magħrufa
mijalġja*	Frekwenza mhux magħrufa
uġigħ fid-dahar*	Frekwenza mhux magħrufa
artropatija*	Frekwenza mhux magħrufa
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
funzjoni tal-kliewi indebolita*	Frekwenza mhux magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi*	Frekwenza mhux magħrufa

*Reazzjonijiet avversi li ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.
† Ara sezzjoni 4.4.
‡ Ara l-*Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari* hawn taħt.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula
Barra mill-esperjenzi avversi marbuta mal-mediċina deskritti 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 kkurati b'sitagliptin kienu jinkludu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs u nażofarinġite. Esperjenzi avversi addizjonali rrappurtati mingħajr ma tqies jekk il-kawża tagħhom kinitx il-mediċina, li seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'sitagliptin (li ma laħqux il-livell ta' 5 %, iżda li seħħew b'inċidenza ta' > 0.5 % ogħla b'sitagliptin minn dik fil-grupp ta' kontroll) kienu jinkludu osteoartrite u uġigħ fid-dirgħajn 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 ipogliċemija (frekwenza komuni ħafna b'sulphonylurea flimkien ma' metformin), influwenza (komuni bl-insulina (flimkien ma' metformin jew mingħajru)), nawsja u rimettar (komuni b'metformin), gass (komuni b'metformin jew pioglitazone), stitikezza (komuni b'sulphonylurea flimkien ma' metformin), edima periferali (komuni b'pioglitazone jew b'pioglitazone flimkien ma' metformin), ħedla ta' ngħas u dijarea (mhux komuni b'metformin), u ħalq xott (mhux komuni bl-insulina (flimkien ma' metformin jew mingħajru)).

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

L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari
Il-Prova ta' Valutazzjoni tar-Riżultati Kardjovaskulari b'Sitagliptin (TECOS - *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*) kienet tinkludi 7,332 pazjent ittrattati b'sitagliptin, 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m^2), u 7,339 pazjent ittrattati bi plaċebo fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata. Iż-żewġ trattamenti żdiedu mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-istandards reġjonali għal HbA_{1c} u l-fatturi ta' riskju kardjovaskulari (CV). L-inċidenza totali ta' każijiet avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu sitagliptin kienet tixbah dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo.

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

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

4.9 Doża eċċessiva

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

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni
Ristaben huwa membru ta' klassi ta' sustanzi anti-ipergliċemiċi orali li jissejħu inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). It-titjib osservat fil-kontroll gliċemiku b'dan il-prodott mediċinali

jista' jiġi medjat billi jitkattru l-livelli tal-ormoni attivi ta' incretin. L-ormoni incretins, li jinkludu l-peptide-1 (GLP-1) li qisu glucagon, u l-polypeptide insulinotropiku li jiddependi mill-glucose (GIP – glucose-dependent insulinotrophic polypeptide), jintreħħew mill-intestini matul il-ġurnata, u l-livelli jogħlew wara ikla. Incretins huma parti mis-sistema endoġena li hija involuta fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostażi tal-glucose. Meta l-konċentrazzjonijiet ta' glucose fid-demm ikunu normali jew elevati, GLP-1 and GIP ikattru s-sintesi u r-reħa tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa permezz ta' mogħdijiet ta' senjalazzjoni bejn iċ-ċelluli li jinvolvu AMP ċiklika. F'annimali bid-dijabete ta' tip 2 il-kura b'GLP-1 jew b'inibituri DPP-4 uriet titjib fil-livell ta' rispons taċ-ċelluli beta għall-glucose, u stimulat kemm tintreħa u l-bijosintesi tal-insulina. F'livelli ogħla ta' insulina, it-tessuti iktar jieħdu insulina. Barra dan, GLP-1 inaqqas it-tnixxija ta' glucagons miċ-ċelluli alfa tal-frixa. Konċentrazzjonijiet inqas ta' glucagons, flimkien ma' livelli ogħla ta' insulina, iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni ta' glucose mill-fwied, li jwassal għal tnaqqis fil-livell ta' glucose fid-demm. L-effetti ta' GLP-1 u GIP-2 jiddependu mill-glucose b'tali mod li meta l-konċentrazzjonijiet ta' glucose fid-demm huma baxxi, stimulazzjoni ta'rilaxx tal-insulina u trażżin tat-tnixxija tal-*glucagon* mil-GLP-1, ma humiex osservati. Kemm għal GLP-1 kif ukoll għal GIP, ir-rilaxx tal-insulina jiġi stimulat aktar hekk kif glucose jogħla iktar mill-konċentrazzjonijiet normali. Apparti dan, GLP-1 ma jfixkilx ir-rispons normali tal-glucagon għall-ipogliċemija. L-attività ta' GLP-1 u GIP hija limitata mill-enzima DPP-4, li malajr tidrolizza l-ormoni *incretin* biex b'hekk tipproduċi prodotti inattivi. Sitagliptin tipprevjeni l-idroliżi tal-ormoni *incretin* mill-DPP-4, u dan ghalkekk iwassal għal żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' forom attivi ta' GLP-1 u GIP fil-plażma. Billi tkattar il-livelli ta' incretin attiv, sitgliptin iwassal biex tintreħa iktar insulina u jonqsu l-livelli ta' *glucagon* b'mod li hu marbut mal-glucose. F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 bl-ipergliċemija, dawn il-bidliet fil-livelli tal-insulina u glucagon inaqqsu l-emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) u jnaqqsu l-livelli ta' konċentrazzjonijiet ta' glucose meta sajjem u wara l-ikel. Il-mekkaniżmu ta' sitagliptin marbut ma' glucose huwa distint mill-mekkaniżmu ta' sulphonylureas, li jżidu s-sekrezzjoni tal-insulina anki meta l-livelli ta' glucose huma baxxi u jistgħu jwasslu għal ipogliċemija f'pazjenti ta' dijabete tat-tip 2 u f'individwi normali. Sitagliptin huwa inibitur qawwi u selettiv ħafna tal-enzima DPP-4 u ma jrażżanx l-enzimi DPP-8 u DPP-9 li huma relatati mill-qrib, f'konċentrazzjonijiet terapewtiċi.

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

Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 2: Riżultati ta' HbA_{1c} fi studji ta' monoterapija kkontrollata bi plaċebo u studji ta' terapija ta' kombinazzjoni *

Studju	Linja bażi medja HbA_{1c} (%)	Bidla medja mil-linja bażi HbA_{1c} (%)†	Bidla medja kkoreġuta bi plaċebo f'HbA_{1c} (%)† (95 % CI)
Studji ta' Monoterapija			
Sitagliptin 100 mg darba kuljum§ (N= 193)	8.0	-0.5	-0.6‡ (-0.8, -0.4)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum‖ (N= 229)	8.0	-0.6	-0.8‡ (-1.0, -0.6)
Studji ta' Terapija ta' Kombinazzjoni			
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija ta' metaformin għaddiena‖ (N=453)	8.0	-0.7	-0.7‡ (-0.8, -0.5)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride għaddiena‖ (N=102)	8.4	-0.3	-0.6‡ (-0.8, -0.3)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija bi glimepiride + metformin għaddiena‖ (N=115)	8.3	-0.6	-0.9‡ (-1.1, -0.7)

Studju	Linja bażi medja HbA_{1c} (%)	Bidla medja mil-linja bażi HbA_{1c} (%)†	Bidla medja kkoreġuta bi plaċebo f'HbA_{1c} (%)† (95 % CI)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija li tkun qiegħda tittieħed b'pioglitazone + metformin# (N=152)	8.8	-1.2	-0.7‡ (-1.0, -0.5)
Terapija inizjali (darbtejn kuljum)‖: Sitagliptin 50 mg + metformin 500 mg (N=183)	8.8	-1.4	-1.6‡ (-1.8, -1.3)
Terapija inizjali (darbtejn kuljum)‖: Sitagliptin 50 mg + metformin 1,000 mg (N=178)	8.8	-1.9	-2.1‡ (-2.3, -1.8)
Sitagliptin 100 mg darba kuljum miżjud ma' terapija għaddejja 'l ħin kollu tal-insulina (+/- metformin) ‖ (N=305)	8.7	-0.6¶	-0.6‡,¶ (-0.7, -0.4)

* Il-Popolazzjoni tal-Pazjenti Kollha Trattati (analiżi tal-intenzjoni biex isir trattament).
† L-inqas kwadri tfisser aġġustament għal status ta' terapija anti-ipergliċemika preċedenti u valur tal-linja bażi.
‡ $p<0.001$ meta mqabbel ma' plaċebo jew plaċebo + trattament ta' kombinazzjoni.
§ HbA_{1c} (%) f'ġimgħa 18.
‖ HbA_{1c} (%) f'ġimgħa 24.
HbA_{1c} (%) f'ġimgħa 26.
¶ Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-użu tal-metformin fi Żjara 1 (iva/le), l-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imħallta minn qabel vs. mhux imħallta minn qabel [taġixxi f'ħin intermedju – jew taġixxi għal ħin twil]), u valur tal-linja bażi. Kura skont l-interazzjonijiet tal-istratum (użu tal-metformin u l-użu tal-insulina) ma kinitx sinifikanti ($p > 0.10$).

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

Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f'pazjenti li ma kellhomx kontroll gliċemiku tajjeb b'kura ta' metformin biss, sitagliptin kien simili għal glipizide biex inaqqas l-HbA_{1c}. Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp imqabbel kienet ta' 10 mg kuljum b'madwar 40 % tal-pazjenti li kienu jeħtieġu doża ta' glipizide ta' ≤ 5 mg kuljum għal kemm dam l-istudju. Madankollu, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' sitagliptin li waqfu minħabba nuqqas ta' effikaċja milli mill-grupp ta' glipizide. Pazjenti ttrattati b'sitagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem meta mqabbla ma' żieda fil-piż sinifikanti f'pazjenti mogħtija glipizide (-1.5 vs. +1.1 kg). F'dan l-istudju, il-proporzjon bejn il-proinsulina u l-insulina, li hu indikatur tal-effiċjenza tas-sinteżi u r-rilaxx tal-insulina, tjieb b'kura b'sitagliptin u ddeterjora b'kura bi glipizide. L-inċidenza ta' ipogliċemija fil-grupp li kien qed jieħu sitagliptin (4.9 %) kienet inqas b'mod sinifikanti minn dik tal-grupp fuq glipizide (32.0 %).
Studju ta' 24 ġimgħa kkontrollat bi plaċebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqqas il-bżonn tal-insulina meta

jiżdied ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar intensa bl-insulina. L-HbA_{1c} fil-linja bażi kien ta' 8.74 % u d-doża tal-insulina fil-linja bażi kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mgħallma biex jagħmlu titrazzjoni tad-doża tagħhom ta' insulin glargine abbażi tal-valuri taz-zokkor fid-demm waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. F'Ġimgħa 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u 24 IU/jum f'pazjenti kkurati bi plaċebo. It-tnaqqis fl-HbA_{1c} f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) kien ta' -1.31 % meta mqabbel ma' -0.87 % f'pazjenti kkurati bi plaċebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru), differenza ta' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L-inċidenza ta' ipogliċemija kienet ta' 25.2 % f'pazjenti kkurati b' sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) u 36.8 % f'pazjenti kkurati bi plaċebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru). Id-differenza kienet l-aktar minħabba perċentwal ogħla ta' pazjenti fil-grupp ta' plaċebo li kellhom 3 episodji jew aktar ta' ipogliċemija (9.4 vs. 19.1 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-inċidenza ta' ipogliċemija qawwija.

Studju li qabbel sitagliptin b'doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum ma' glipizide b'doża ta' 2.5 sa 20 mg/jum sar f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-kliewi. Dan l-istudju kien jinvolvi 423 pazjent b'indeboliment kroniku tal-kliewi (rata stmata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli ta' < 50 mL/min). Wara 54 ġimgħa, it-tnaqqis medju ta' HbA_{1c} mill-linja bażi kien -0.76 % b'sitagliptin u -0.64 % bi glipizide (Analiżi skont il-Protokoll). F'dan l-istudju, l-effikaċja u l-profil ta' sigurtà ta' sitagliptin b'doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum ġeneralment kien jixbah lil dak li kien osservat fi studji oħrajn ta' monoterapija f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-inċidenza ta' ipogliċemija fil-grupp ta' sitagliptin (6.2 %) kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti minn dik fil-grupp ta' glipizide (17.0 %). Kien hemm ukoll differenza sinifikanti bejn il-gruppi rigward il-bidla fil-piż tal-ġisem mil-linja bażi (sitagliptin -0.6 kg; glipizide +1.2 kg).

Studju ieħor li qabbel sitagliptin b'doża ta' 25 mg darba kuljum ma' glipizide b'doża ta' 2.5 sa 20 mg/jum sar f'129 pazjent b'ESRD li kienu fuq id-dijalisi. Wara 54 ġimgħa, it-tnaqqis medju f'HbA_{1c} mil-linja bażi kien -0.72 % b'sitagliptin u -0.87 % bi glipizide. F'dan l-istudju, il-profil tal-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin b'doża ta' 25 mg darba kuljum kien fil-biċċa l-kbira jixbah lil dak osservat fi studji oħra ta' monoterapija f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-inċidenza ta' ipogliċemija ma kinitx differenti b'mod sinifikanti bejn il-gruppi ta' kura (sitagliptin, 6.3 %; glipizide, 10.8 %).

Fi studju ieħor li kien jinvolvi 91 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment kroniku tal-kliewi (tneħħija tal-krejatinina < 50 mL/min), is-sigurtà u t-tollerabbiltà ta' kura b'sitagliptin bid-doża ta' 25 jew 50 mg darba kuljum kienu fil-biċċa l-kbira jixbhu lil dawk tal-plaċebo. Barra dan, wara 12-il ġimgħa, it-tnaqqis medju ta' HbA_{1c} (sitagliptin -0.59 %; plaċebo -0.18 %) u FPG (sitagliptin -25.5 mg/dL; plaċebo -3.0 mg/dL) kienu fil-biċċa l-kbira jixbhu lil dawk osservati fi studji oħrajn ta' monoterapija fuq pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

It-TECOS kien studju każwali f'14,671 pazjent fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata b'HbA_{1c} ta' ≥ 6.5 sa 8.0 % b'mard CV stabbilit li rċivew sitagliptin (7,332) 100 mg kuljum (jew 50 mg kuljum jekk l-eGFR fil-linja bażi kienet ≥ 30 u < 50 mL/min/1.73 m^2) jew plaċebo (7,339) miżjud mal-kura tas-soltu li l-mira tagħha kienet l-standards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. Pazjenti b'eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 ma kellhomx jiġu rreġistrati fl-istudju. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2,004 pazjenti ta' ≥ 75 sena u 3,324 pazjent b'indeboliment tal-kliewi (eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2).

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

L-iskop finali kardjovaskulari primarju kien kompost tal-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari, infart mijokardijaku mhux fatali, puplesija mhux fatali, jew rikoverar l-isptar minħabba anġina mhux stabbli. Skopijiet finali kardjovaskluari 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 minħabba insuffiċjenza konġestiva tal-qalb.

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

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

	Sitagliptin 100 mg		Plaċebo			
	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*	N (%)	Rata ta' inċidenza għal kull 100 sena ta' pazjent*	Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)	Valur p†
Analiżi 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	745 (10.2)	3.6	746 (10.2)	3.6	0.99 (0.89–1.10)	<0.001
Riżultat Sekondarju						
Mewt kardjovaskulari	380 (5.2)	1.7	366 (5.0)	1.7	1.03 (0.89-1.19)	0.711
L-infarti mijokardijaċi kollha (fatali u mhux fatali)	300 (4.1)	1.4	316 (4.3)	1.5	0.95 (0.81–1.11)	0.487
Il-puplesiji kollha (fatali u mhux fatali)	178 (2.4)	0.8	183 (2.5)	0.9	0.97 (0.79–1.19)	0.760
Rikoverar l-isptar minħabba 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 minħabba 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 bħala 100 × (in-numru totali ta' pazjenti b'każ ≥ 1 matul il-perjodu eliġibbli ta' esponiment għas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti).

† Ibbażat fuq il-mudell Cox stratrifikat 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-analiżi ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb ġiet aġġustata għal storja ta' insuffiċjenza tal-qalb fil-linja bażi.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Il-medja tal-HbA1c fil-linja bażi kienet ta' 7.5%. It-trattament b'sitagliptin 100 mg ma pprovdiex titjib sinifikanti fl-HbA1c f'ġimgħa 20. It-tnaqqis fl-HbA1c f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin (N=95) kien ta' 0.0% meta mqabbel ma' 0.2% f'pazjenti ttrattati bi plaċebo (N=95), differenza ta' -0.2% (CI ta' 95%: -0.7, 0.3). Ara sezzjoni 4.2.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

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

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

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

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

Tagħrif *in vitro* wera li sitagliptin mhux inibitur tal-isoenzimi CYP, CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 jew 2B6, u mhux stimulatur ta' CYP3A4 u CYP1A2.

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

L-eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eskrezzjoni renali u tinvolvi eskrezzjoni attiva mit-tubi. Sitagliptin huwa sustrat għat-trasportatur-3 tal-anjonu organiku uman (hOAT-3 – human organic anion transporter-3), li jista' jkun involut fl-eliminazzjoni renali ta' sitagliptin. Ma ġietx stabbilita r-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin. Sitagliptin huwa wkoll sustrat ta' p-glycoprotein, li wkoll jista' jkun involut fit-tneħħija renali ta' sitagliptin. Madankollu, ciclosporine, li hu inibitur ta' p-glycoprotein, ma naqqasx it-tneħħija renali ta' sitagliptin. Sitagliptin mhux sustrat għat-trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma kienx jinibixxi transport permezz ta' OAT3 (IC50=160 μM) jew p-glycoprotein (sa 250 μM) f'konċentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament relevanti. Fi studju kliniku sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma, li jindika li sitagliptin jista` jkun inibitur ħafif ta' p-glycoprotein.

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

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

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

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

Indeboliment epatiku
M'hemmx għalfejn aġġustment fid-doża għal Ristaben għal pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (Punteġġ Child-Pugh $\leq$ 9). M'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment epatiku qawwi (Punteġġ Child-Pugh > 9). Madankollu, billi sitagliptin jitneħħa primarjament mill-kliewi, indeboliment epatiku qawwi mhux mistenni li jaffetwa l-effett farmakokinetiku ta' sitagliptin.

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

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

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

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

Tossiċità renali u fil-fwied ġiet osservata f'annimali gerriema li kienu esposti għal valuri 58 darba iktar mil-livell ta' esponiment fil-bnedmin, fil-waqt li l-livell li fih ma jkunx hemm effett instab li kien ta' 19-il darba l-livell ta' esponiment fil-bnedmin. Ġew osservati anormalitajiet fis-snien inċiżuri ta' firien li ġew esposti għal livelli ta' 67 darba ikbar mil-livell kliniku ta' espożizzjoni; għal dan ir-riżultat il-livell ta' mingħajr effett kien 58 darba bbażat fuq studju fuq il-firien ta' 14-il

ġimgħa. Mhix magħrufa r-relevanza ta' dawn ir-riżultati għall-bnedmin. Fi klieb li ġew esposti għal bejn wieħed u ieħor 23 darba l-livell kliniku ta' espożizzjoni ġew osservati sinjali fiżiċi temporanji marbuta mal-kura, li xi wħud minnhom jissuġġerixxu tossiċità newrali, bħal teħid tan-nifs b'ħalq miftuħ, ħruġ ta' bżieq, rimettar abjad bir-ragħwa, nuqqas ta' ko-ordinazzjoni tal-muskoli, tregħid, attività mnaqqsa, u/jew pożizzjoni mħatba. Barra minn hekk, b'dożi li wasslu għal-livelli ta' espożizzjoni sistemika ta' 23 darba l-livell ta' espożizzjoni fil-bniedem, ġie osservat istoloġikament deġenerazzjoni fil-muskoli skeletriċi minn ftit sa ftit ħafna. Il-livell għal dawn ir-riżultati li fih ma kienx hemm effett instab li kien espożizzjoni ta' 6 darbiet il-livell kliniku.

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

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

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

Studji ta' tossiċità fir-riproduzzjoni wrew li kien hemm inċidenza kemxejn ikbar marbuta mal-kura ta' malformazzjonijiet fil-kustilji fil-ġuf (kustilji neqsin, ipoplastiċi jew immewġin) fil-friegħ tal-firien li kienu esposti għal dożi sistemiċi iktar minn 29 darba l-livell uman. Fil-fniek kien hemm tossiċita materna fl-livelli ta'espożizzjoni ta' aktar minn 29 darba dawk umani. Minħabba l-marġini għolja ta' sigurtà, dan it-tagħrif ma jissuġġerix li hemm riskju relevanti għar-riproduzzjoni umana. Sitagliptin jintreħa f'ammonti konsiderevoli fil-ħalib ta' firien li qed ireddgħu (proporzjon ħalib/plażma: 4:1).

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

<u>Qalba tal-pillola</u>:
microcrystalline cellulose (E460)
calcium hydrogen phosphate, anhydrous (E341)
croscarmellose sodium (E468)
magnesium stearate (E470b)
sodium stearyl fumarate
propyl gallate

<u>Rita ta' barra</u>:
poly(vinyl alcohol)
macrogol 3350
talc (E553b)
titanium dioxide (E171)
red iron oxide (E172)
yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C.

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

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju). Pakketti ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita u 50 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati ta' dożi uniċi.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

<u>Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita</u>
EU/1/10/621/001
EU/1/10/621/002
EU/1/10/621/003
EU/1/10/621/004
EU/1/10/621/005
EU/1/10/621/006
EU/1/10/621/019
EU/1/10/621/020

<u>Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita</u>
EU/1/10/621/007
EU/1/10/621/008
EU/1/10/621/009
EU/1/10/621/010
EU/1/10/621/011
EU/1/10/621/012
EU/1/10/621/021
EU/1/10/621/022

<u>Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita</u>
EU/1/10/621/013
EU/1/10/621/014
EU/1/10/621/015
EU/1/10/621/016

EU/1/10/621/017
EU/1/10/621/018
EU/1/10/621/023
EU/1/10/621/024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Marzu 2010
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Diċembru 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita
sitagliptin

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

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/10/621/001 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/002 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/019 30 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/003 56 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/004 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/020 90 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/005 98 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/006 50 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ristaben 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Ristaben 25 mg
sitagliptin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA’ SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita
sitagliptin

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

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/10/621/007 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/008 28 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/021 30 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/009 56 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/010 84 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/022 90 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/011 98 pillola miksija b'rita
EU/1/10/621/012 50 x 1 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ristaben 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Ristaben 50 mg
sitagliptin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita
sitagliptin

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

Kull pillola fiha sitagliptin phosphate monohydrate ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita
50 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/10/621/013 14-il pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/014 28 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/023 30 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/015 56 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/016 84 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/024 90 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/017 98 pillola miksija b’rita
EU/1/10/621/018 50 x 1 pillola miksija b’rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE LE

Ristaben 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

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pilloli Ristaben 100 mg
sitagliptin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OĦRAJN

B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita
Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita
Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita
sitagliptin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Ristaben u għalxiex jintuża

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

Din il-mediċina tgħin biex iżżid il-livell ta' insulina li jipproduċi l-ġisem tiegħek wara ikla u tnaqqas l-ammont ta' zokkor magħmul mill-ġisem.

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

X'inhi d-dijabete tat-tip 2?
Meta għandek id-dijabete tat-tip 2 ġismek ma jipproduċix biżżejjed insulina, u l-insulina li jipproduċi ġismek ma taħdimx kif suppost. Ġismek jista' wkoll jipproduċi wisq zokkor. Meta jiġri dan, iz-żokkor (glucose) jibda jinġema' fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, għama u amputazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Ristaben

Tiħux Ristaben:
- jekk inti allerġiku għal sitagliptin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) ġew irrapportati f'pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Ristaben (ara sezzjoni 4).

Jekk ikollok infafet fil-ġilda dan jista' jkun sinjal ta' kondizzjoni msejħa pemfigojd bulluż. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek twaqqaf Ristaben.

Lit-tabib tiegħek għidlu jekk għandek jew kellek:
- marda tal-frixa (bħal pankreatite)
- ħaġar fil-fwied, dipendenza fuq l-alkoħol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kondizzjonijiet mediċi jistgħu jżidu ċ-ċans tiegħek li jkollok pankreatite (ara sezzjoni 4).
- id-dijabete ta' tip 1
- ketoaċidosi dijabetika (komplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, tnaqqis f'daqqa fil-piż, nawżja jew remettar)
- kwalunkwe problemi fil-kliewi fil-passat jew fil-preżent
- reazzjoni allerġika għal Ristaben (ara sezzjoni 4)

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

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

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

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

Tqala u treddigħ
Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.
Inti m'għandekx tieħu din il-mediċina waqt it-tqala.

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

Sewqan u tħaddim ta' magni
Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Madankollu, ġew irrappuratati sturdament u ngħas, li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek li ssuq u tħaddem magni.

It-teħid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejħin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaġuna ipogliċemija, li tista' taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u li tuża magni jew li taħdem f'post mingħajr bażi sikura fejn titpoġġa s-sieq.

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

3. Kif għandek tieħu Ristaben

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

Id-doża rrakkomandata s-soltu hija:
- pillola waħda miksija b'rita tal-100 mg
- darba kuljum
- mill-ħalq

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

Inti tista' tieħu din il-mediċina mal-ikel u x-xorb jew mingħajrhom.

It-tabib tiegħek jista' jordnalek din il-mediċina waħidha jew flimkien ma' ċerti mediċini oħra li jbaxxu l-livell taz-zokkor fid-demm.

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

Jekk tieħu Ristaben aktar milli suppost
Jekk tieħu doża akbar ta' din il-mediċina minn dik li ordnalek it-tabib, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tieħu Ristaben
Jekk taqbeż doża, ħudha malli tiftakar. Jekk ma tiftakarx sakemm isir il-ħin għad-doża li jmiss, aqbeż id-doża li nsejt tieħu u erġa' ibda b'mod normali. M'għandekx tieħu doża doppja ta' din il-mediċina.

Jekk tieqaf tieħu Ristaben
Kompli ħu din il-mediċina sakemm idum jordnahielek it-tabib tiegħek biex inti tkompli tgħin il-kontroll taz-zokkor fid-demm tiegħek. Inti m'għandekx tieqaf tieħu din il-mediċina qabel ma tkellem lit-tabib tiegħek.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

WAQQAF Ristaben u kkuntattja tabib immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:
- Uġigħ qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Jekk inti għandek reazzjoni allerġika serja (frekwenza mhux magħrufa), inkluż raxx, ħorriqija, infafet fil-ġilda/ġilda titqaxxar u nefħa fil-wiċċ, fix-xofftejn, fl-ilsien, u fil-griżmejn li jistgħu jikkawżaw tbatija biex tieħu n-nifs jew biex tibla', waqqaf din il-mediċina u ċempel lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jordnalek mediċina biex tikkura r-reazzjoni allerġika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji wara li żiedu sitagliptin ma' metformin:
Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni): livell baxx ta' zokkor fid-demm, dardir, gass, rimettar.
Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): uġigħ fl-istonku, dijarea, stitikezza, ħedla.

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

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji meta kienu qed jieħdu sitagliptin flimkien ma' sulphonylurea u metformin:
Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni): livell baxx ta' zokkor fid-demm
Komuni: stitikezza

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji meta kienu qed jieħdu sitagliptin u pioglitazone:
Komuni: gass, nefħa fl-idejn jew fir-riġlejn

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qegħdin jieħdu sitagliptin flimkien ma' pioglitazone u metformin:
Komuni: nefħa fl-idejn jew fir-riġlejn

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

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji li ġejjin meta kienu qed jieħdu sitagliptin waħdu fi studji kliniċi, jew waqt li kien qed jintuża waħdu u/jew flimkien ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġie approvat:
Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-demm, uġigħ ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieħer imblukkat jew inixxi u ġriżmejn misluħin, osteoartrite, uġigħ fid-dirgħajn jew fir-riġlejn
Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk
Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets
Frekwenza mhux magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġigħ fil-ġogi, uġigħ fil-muskoli, uġigħ fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

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

5. Kif taħżen Ristaben

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen f'temperatura taħt 25 °C.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ristaben

- Is-sustanza attiva hija sitagliptin:
  - Kull pillola miksija b'rita (pillola) ta' Ristaben 25 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 25 mg ta' sitagliptin.
  - Kull pillola miksija b'rita (pillola) ta' Ristaben 50 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta' sitagliptin.
  - Kull pillola miksija b'rita (pillola) ta' Ristaben 100 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 100 mg ta' sitagliptin.

- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), calcium hydrogen phosphate, anhydrous (E341), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b), sodium stearyl fumarate u propyl gallate.
  - Il-kisja b'rita: poly(vinyl alcohol), macrogol 3350, talc (E553b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), u yellow iron oxide (E172).

Kif jidher Januvia u l-kontenut tal-pakkett

- Ristaben 25 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli tondi, roża miksija b'rita b'"221" fuq naħa waħda.
- Ristaben 50 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli tondi, *beige* ċar miksija b'rita b'"112" fuq naħa waħda.
- Ristaben 100 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli tondi, *beige* miksija b'rita b'"277" fuq naħa waħda.

Folji opaki (PVC/PE/PVDC u aluminju). Pakketti ta' 14, 28, 30, 56, 84, 90 jew 98 pillola miksija b'rita u 50 x 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati ta' dożi uniċi.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

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

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

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.