

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ertugliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ertugliflozin, u 1 000 mg metformin hydrochloride.

Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ertugliflozin, u 850 mg metformin hydrochloride.

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ertugliflozin, u 1 000 mg metformin hydrochloride.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, kannella fl-isfar, ovali, 18 x 10 mm, imnaqqxa b'“2.5/850” fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, roża, ovali, 19.1 x 10.6 mm, imnaqqxa b'“2.5/1000” fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, kannella skura, ovali, 18 x 10 mm, imnaqqxa b'“7.5/850” fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ħamra, ovali, 19.1 x 10.6 mm, imnaqqxa b'“7.5/1000” fuq naħa waħda u bla marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Segluromet huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' dijabete mellitus tat-tip 2 bħala żieda mad-dieta u mal-eżerċizzju:

- f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod suffiċjenti bid-doża massima ttollerata tagħhom ta' metformin waħdu
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete f'pazjenti mhux ikkontrollati b'mod suffiċjenti b'metformin u dawn il-prodotti
- f'pazjenti li diġà qed jiġu ttrattati bil-kombinazzjoni ta' ertugliflozin u metformin bħala pilloli separati.

Għal riżultati tal-istudji tal-kombinazzjonijiet tat-terapiji, effetti fuq il-kontroll glicemiku, avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjoni studjata, ara sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni normali tal-kliwi (rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli [GFR, glomerular filtration rate] > 90 mL/min)

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darbtejn kuljum. Id-doża għandha tiġi individwalizzata abbażi tal-kors ta' dożaġġ attwali, tal-effettività u t-tollerabbiltà tal-pazjent bl-użu tad-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 5 mg jew 15-il mg ta' ertugliflozin, filwaqt li ma tinqabizx id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' metformin.

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

Għall-pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod suffiċjenti b'metformin (waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete)

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' Segluromet għandha ttipprovdi ertugliflozin 2.5 mg darbtejn kuljum (doża ta' 5 mg kuljum) u doża ta' metformin simili għal dik li tkun qegħda tittiehed diġà. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw doża totali kuljum ta' 5 mg ertugliflozin, id-doża tista' tiżdied għal doża totali ta' 15-il mg ertugliflozin kuljum jekk ikun meħtieġ kontroll glicemiku addizzjonali.

Għall-pazjenti li se jibdli minn pilloli separati ta' ertugliflozin u metformin

Pazjenti li se jibdli minn għoti ta' pilloli separati ta' ertugliflozin (doża totali ta' 5 mg jew 15-il mg kuljum) u metformin għal Segluromet għandhom jirċievu l-istess doża ta' kuljum ta' ertugliflozin u metformin li tkun diġà qed tittiehed jew l-eqreb doża terapewtika xierqa ta' metformin.

Meta Segluromet 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).

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed malli l-pazjent jiftakar. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu żewġ doži ta' Segluromet fl-istess ħin.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment tal-kliewi u fl-anzjani, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata b'mod aktar frekwenti, eż., kull 3-6 xhur (ara sezzjoni 4.4).

Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jinbeda f'pazjenti b'GFR inqas minn 45 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

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

Id-doża massima ta' kuljum ta' metformin preferibbilment għandha tinqasam f'2-3 doži kuljum. F'pazjenti b'GFR < 60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' acidoži lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Segluromet, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

<u>GFR mL/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Ertugliflozin</u>
60-89	Id-doża massima ta' kuljum hija 3 000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Id-doża massima ta' kuljum hija 15-il mg. Ibda b'5mg. Żid bil-mod għal 15-il mg, skont il-bżonn għall-kontroll glicemiku.
45-59	Id-doża massima ta' kuljum hija 2 000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Id-doża massima ta' kuljum hija 15-il mg. Ibda b'5mg. Żid bil-mod għal 15-il mg, skont il-bżonn għall-kontroll glicemiku.
30-44	Id-doża massima ta' kuljum hija 1 000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Il-bidu tiegħu mhuwiex rakkomandat.
< 30	Metformin huwa kontraindikata.	Mhuwiex rakkomandat.

Indeboliment tal-fwied

Segluromet huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Anzjani

Pazjenti anzjani huwa aktar probabbli li jkollhom tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi. Minhabba li jistgħu jseħħu anormalitajiet fil-funzjoni tal-kliewi wara li jinbeda ertugliflozin, u metformin huwa magħruf li jitneħħa b'mod sostanzjali mill-kliewi, Segluromet għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Evalwazzjoni regolari tal-funzjoni tal-kliewi hija mehtieġa biex tgħin fil-prevenzjoni ta' acidoži lattika assoċjata ma' metformin, b'mod partikolari f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4). Għandhom jitqiesu l-funzjoni tal-kliewi u r-riskju ta' tnaqqis fil-volum (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Segluromet għandu jittieħed mill-ħalq darbtejn kuljum mal-ikel sabiex jitnaqqsu r-reazzjonijiet gastrointestinali avversi assoċjati ma' metformin. 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-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1;
- kwalunkwe tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi tad-dijabete [DKA, *diabetic ketoacidosis*]);
- stat ta' qabel koma tad-dijabete;
- insuffiċjenza severa tal-kliwi (GFR anqas minn 30 mL/min), marda tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*), jew pazjenti fuq id-dijalisi (ara sezzjoni 4.4);
- kondizzjoni akuta bil-possibbiltà li tbiddel il-funzjoni tal-kliwi, bħal:
 - deidratazzjoni,
 - infezzjoni severa,
 - xokk;
- mard akut jew kroniku li jista' jikkaguna ipoksja tat-tessut, bħal:
 - insuffiċjenza kardijaka jew respiratorja,
 - infart mijokardijaku riċenti,
 - xokk;
- indeboliment tal-fwied;
- intossikazzjoni akuta bl-alkoħol, alkoħoliżmu.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Segluromet m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 1. Huwa jista' jżid ir-riskju ta' ketoaċidożi tad-dijabete (DKA, *diabetic ketoacidosis*) f'dawn il-pazjenti.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ meta l-funzjoni renali taggrava b'mod akut jew meta jkun hemm mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ meta l-funzjoni renali taggrava b'mod akut u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (rimettar sever, dijarea, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat li jiġi kkuntattjat professjonist tal-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretiċi u mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi [NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*]) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza tal-fwied, dijabete mhix ikkontrollata b'mod adegwat, ketosi, sawm fit-tul u kwalunkwe kondizzjonijiet assoċjati ma' ipoksja, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġħ fl-addome, bugħawwiġijiet fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika minnufih. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demm (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/L) u żieda fl-anion gap u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf jew suspettat:

F'pazjenti b'mard mitokondrijali magħruf bħas-sindrome ta' Enċefalopatija Mitokondrijali b'Aċidożi Lattika, u episodji simili għal Puplesija (MELAS - Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) u d-Dijabete u Truxija Jintirtu mill-Omm (MIDD - Maternal Inherited Diabetes and Deafness), metformin mhuwiex rakkomandat minħabba r-riskju tal-aggravazzjoni tal-aċidożi lattika u komplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu biex il-marda tmur għall-aġġar.

F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuggerixxu s-sindrome MELAS jew l-MIDD wara li individwu jieħu metformin, it-trattament b'metformin għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha titwettagħ evalwazzjoni dijanjostika fil-pront.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkawżata mill-kuntrast, li twassal għall-akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Segluromet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-kundizzjoni li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 and 4.5).

Indeboliment tal-kliwi

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

Segluromet m'għandux jinbeda f'pazjenti b'GFR inqas minn 45 mL/min. Segluromet għandu jitwaqqaf meta l-GFR tkun b'mod persistenti inqas minn 45 mL/min.

Il-GFR għandha tiġi stmata qabel il-bidu tat-trattament u b'mod regolari minn hemm 'il quddiem (ara sezzjoni 4.2). Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi f'pazjenti b'GFR inqas minn 60 mL/min. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf b'mod temporanju fil-preżenza ta' kondizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.3).

Kirurgija

Segluromet għandu jitwaqqaf fil-ħin ta' kirurgija taħt anestezija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurgija jew wara li tinbeda nutrizzjoni orali mill-ġdid u bil-kundizzjoni li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli.

Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Ertugliflozin jikkawża diġuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari. Għalhekk, tista' sseħħ pressjoni baxxa bis-sintomi wara li jinbeda Segluromet (ara sezzjoni 4.8), b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliwi (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m² jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl, *creatinine clearance*) inqas minn 60 mL/min), pazjenti anzjani (≥ 65 sena), pazjenti fuq id-dijuretiċi, jew pazjenti fuq terapija kontra l-ipertensjoni bi storja ta'

ipotensjoni. Qabel jinbeda Segluromet, għandu jiġi evalwat l-istat tal-volum u għandu jiġi kkoreġut jekk dan ikun indikat. Immonitorja għal sinjali u sintomi wara li tinbeda t-terapija.

Minhabba l-mod kif jahdem, ertugliflozin jinduċi dijuresi osmotika u jżid il-kreatinina fis-serum u jnaqqas l-eGFR. Żidiet fil-kreatinina fis-serum u tnaqqis fl-eGFR kienu akbar f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-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 ertugliflozin. Għandu jitqies twaqqif temporanju tat-trattament sakemm jiġi kkoreġut it-telf ta' fluwidu.

Ketoacidozi tad-dijabete

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

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

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

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

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

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kondizzjonijiet li jwasslu għal tehid ristrett ta' ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jitnaqqasulhom id-dozi tal-insulina u pazjenti b'żieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkoħol. 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 mhuwex rakkomandat, ħlief jekk jiġi identifikat u riżolt fattur ċar ieħor li jkun ippreċipita dan.

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

Amputazzjonijiet fir-rigél

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

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi tal-ġenitali

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

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

It-tneħħija tal-glucose fl-awrina tista' tkun assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (ara sezzjoni 4.8). Għandu jitqies waqfien temporanju ta' ertugliflozin meta wiehed ikun qed jittratta pajelonefrite jew urosepsis.

Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

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

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

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum u indeboliment tal-kliewi. Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar li ġew ittrattati b'ertugliflozin kellhom incidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar. Ir-riskju ta' aċidożi lattika assoċjata ma' metformin tiżdied mal-età tal-pazjent minħabba li pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom indeboliment tal-fwied, tal-kliewi jew tal-qalb minn pazjenti iżgħar. Fl-istudju VERTIS CV dwar ir-riżultati kardjovaskulari fit-tul, is-sigurtà u l-effikaċja kienu simili għal pazjenti b'età ta'

65 sena u aktar meta mqabbla ma' pazjenti li għandhom anqas minn 65 sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). Ivvaluta l-funzjoni tal-kliwi b'mod aktar frekwenti f'pazjenti anzjani.

Insuffiċjenza tal-qalb

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

Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

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

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll glicemiku b'analisi 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 mediċini li jkun fihom inibitur ta' SGLT2. Għandhom jinużaw metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll glicemiku.

Defiċjenza tal-Vitamina B₁₂

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B₁₂ jiżdied ma' zieda fid-doża ta' metformin, it-tul ta' żmien tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza tal-vitamina B₁₂. F'każ ta' suspett ta' defiċjenza tal-vitamina B₁₂ (bħal anemija jew newropatija), il-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ perijodiku tal-vitamina B₁₂ jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza tal-vitamina B₁₂. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tibqa' tkun tollerata u mhux kontraindikata u għandu jiġi provdut trattament korrettiv xieraq għad-defiċjenza tal-vitamina B₁₂ skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Sodium

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

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

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

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' Segluromet (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

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

Il-metabolizmu 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-ghoti ta' ħafna dozi ta' rifampicin (induttur ta' uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase [UGT] u taċ-ċitokrom P450 [CYP]) inaqas l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) ta' ertugliflozin b'39% u 15%, rispettivament. Dan it-tnaqqis fl-esponiment mhuwix meqjus rilevanti b'mod kliniku u għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. M'huwix mistenni effett rilevanti b'mod kliniku b'indutturi oħra (eż., carbamazepine, phenytoin, phenobarbital).

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

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

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

L-ghoti ta' simvastatin flimkien ma' ertugliflozin wassal għal żieda ta' 24% u 19% fl-AUC u $s-C_{max}$ ta' simvastatin, rispettivament, u żieda ta' 30% u 16% fl-AUC u $s-C_{max}$ tal-aċidu ta' simvastatin, rispettivament. Il-mekkaniżmu għaż-żidiet iż-żgħar f'simvastatin u fl-aċidu ta' simvastatin mhuwix magħruf u ma jiġri permezz ta' inibizzjoni tal-poliptides li jittrasportaw l-anjoni organiċi (OATP, *organic anion transporting polypeptides*) minn ertugliflozin. Dawn iż-żidiet mhumix meqjusa li għandhom sinifikanza klinika.

Metformin

Użu fl-istess waqt mhuwix rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment tal-fwied.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Segluromet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni tal-kliwi tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabat li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Kombinazzjonijiet li jeħtieġu prekawzjonijiet għall-użu

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliwi b'mod avvers, li jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż., NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), antagonisti tar-riċettur ta' angiotensin II u dijuretiċi, speċjalment dijuretiċi *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi.

Trasportaturi katjoniċi organiċi (OCT, organic cation transporters)

Metformin huwa sustrat kemm għat-trasportatur OCT1 kif ukoll għal OCT2.

L-ghoti ta' metformin flimkien ma'

- Inibituri ta' OCT1 (bħal verapamil) jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' metformin.
- Indutturi ta' OCT1 (bħal rifampicin) jistgħu iżidu l-assorbiment gastrointestinali u l-effikaċja ta' metformin.
- Inibituri ta' OCT2 (bħal cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) jistgħu jnaqqsu l-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliwi u għalhekk iwasslu għal żieda fil-konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma.
- Inibituri kemm ta' OCT1 kif ukoll ta' OCT2 (bħal crizotinib, olaparib) jistgħu jibdlu l-effikaċja u l-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliwi.

Għalhekk hija rrakkomandata l-kawtela, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, meta dawn il-prodotti mediċinali jingħataw flimkien ma' metformin, minhabba li l-konċentrazzjoni ta' metformin fil-plażma tista' tiżdied. Jekk ikun meħtieġ, jista' jitqies aġġustament fid-doża ta' metformin minhabba li inibituri/indutturi ta' OCT jistgħu jibdlu l-effikaċja ta' metformin.

Glukokortikoidi (mogħtija permezz ta' għoti sistemiku u lokali), agonisti ta' beta 2, u dijuretiċi minnhom infushom għandhom attività ipergliċemika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat u għandu jkun hemm monitoraġġ aktar frekwenti tal-glucose fid-dem, speċjalment fil-bidu tat-trattament bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali li jbaxxi l-glucose għandha tiġi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-ieħor u meta dan jitwaqqaf.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* mill-użu ta' Segluromet f'nisa tqal.

Ammont limitat ta' *data* jissuggerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' difetti tat-twelid. Studji f'annimali b'metformin ma' jindikawx effetti ħżiena fuq it-tqala, l-iżvilupp tal-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3).

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, Segluromet m'għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-preżenza ta' ertugliflozin fil-ħalib tal-bniedem, dwar l-effetti fuq it-tarbija li qed titredda', jew dwar l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Metformin huwa preżenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ertugliflozin u metformin huma preżenti fil-ħalib ta' firien li jkunu qed iredgħu. Ertugliflozin ikkawża effetti fil-frieh ta' 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. Segluromet m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Segluromet m'għandu l-ebda effett jew f'tit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipogliċemija meta Segluromet jintuża flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-nixxija tal-insulina u dwar ir-riskju oġġla 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 metformin

Is-sigurtà ta' ertugliflozin moghti flimkien ma' metformin giet evalwata f' 1 083 pazjent b' dijabete mellitus tat-tip 2 ittrattati ghal 26 gimgha f' gabra ta' zewg provi kkontrollati bil-plaċebo: ertugliflozin bhala terapija miżjuda ma' metformin u ertugliflozin bhala terapija miżjuda ma' sitagliptin u metformin (ara sezzjoni 5.1). L-inċidenza u t-tip ta' reazzjonijiet avversi f'dawn iż-żewġ provi kienu jixbhu r-reazzjonijiet avversi li dehru bil-monoterapiji individwali ertugliflozin u metformin kif deskritt hawn taht fit-Tabella 1.

Ertugliflozin

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

Gabra ta' provi kkontrollati bil-plaċebo

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

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni matul il-programm kliniku kollu kienu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina, infezzjoni mikotika fil-vulva u l-vagina, u infezzjonijiet mikotiċi ohra fil-ġenitali tan-nisa. DKA serja sehhiet b'mod rari (ara sezzjoni 4.4).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati taht huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*), f'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzla l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. 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 ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn provi kliniċi kkontrollati bi placebo u b'paragun attiv u minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna	Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina ^{†,1} 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}
Mhux magħrufa	Fasciitis nekrotika tal-perineum (Kankrena ta' Fournier) ^{*,b}
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipogicemija ^{*,†,1} , Tnaqqis/defiċjenza tal-vitamina B ₁₂ ^{*,2}
Rari	DKA ^{*,†,1}
Rari ħafna	Aċidożi lattika ^{*,2}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Disturb fit-togħma ²
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tnaqqis fil-volum ^{*,†,1}
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna	Sintomi gastrointestinali ^{§,2}
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari ħafna	Epatite ² , Riżultat mhux normali ta' test tal-funzjoni tal-fwied ²
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Rari ħafna	Eritema ² , Prurite ² , Urtikarja ²
Mhux magħruf	Raxx ^{b,1}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Komuni	Żieda fl-għamil tal-awrina ^{†,1}
Mhux Komuni	Disurja ¹ , Żieda ta' kreatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli ^{†,1}
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 ^{b,1} , Żieda fl-emoglobina ^{b,1} , Żieda ta' BUN ^{a,1}

¹ Reazzjoni avversa b'ertugliflozin.

² Reazzjoni avversa b'metformin.

* Ara sezzjoni 4.4.

- † Ara s-sottosezzjonijiet taht għal informazzjoni addizzjonali.
- § Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, uġiġh fl-addome u telf t'aptit isehħu l-aktar frekwenti waqt il-bidu tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tal-każijiet jgħaddu b'mod spontanju.
- ¶ Tinkludi: pollakijurja, urġenza biex tagħmel l-awrina, polijurja, żieda fl-ammont tal-awrina li tagħmel, u awrina bil-lejl.
- # Jinkludi: għatx u polidipsja.
- ♢ Bidliet perċentwali medji mil-linja bażi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus placebo, rispettivament, kienu kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) 5.8% u 8.4% versus 3.2%; kolesterol totali 2.8% u 5.7% versus 1.1%; madankollu, kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja (HDL-C, *high-density lipoprotein cholesterol*) 6.2% u 7.6% versus 1.9%. Bidliet perċentwali medjani mil-linja bażi għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus placebo, rispettivament, kienu trigliċeridi -3.9% u -1.7% versus 4.5%.
- ♣ Il-proporzjon ta' individwi li kellhom mill-inqas żieda waħda fl-emoglobina > 2.0 g/dL kien oġhla fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg (4.7% u 4.1%, rispettivament) meta mqabbla mal-grupp tal-placebo (0.6%).
- ♠ Il-proporzjon ta' individwi li kellhom kwalunkwe okkorrenza ta' żieda ≥ 50% fil-valuri tan-nitrogen tal-urea fid-dem (BUN, *blood urea nitrogen*) u valuri >ULN kienu numerikament oġhla fil-grupp ta' ertugliflozin 5 mg u oġhla fil-grupp ta' 15-il mg (7.9% u 9.8%, rispettivament) relattiv għall-grupp tal-placebo (5.1%).
- ♠ Ir-reazzjonijiet avversi ġew identifikati minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ertugliflozin

Tnaqqis fil-volum

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

Ipoglicemija

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

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

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

ipoglicemija kienu ta' 20%, 26.5% u 14.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u placebo, rispettivament.

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

Ketoacidożi tad-dijabete

F'VERTIS CV, ketoacidożi ġiet identifikata f'19-il pazjent (0.3%) ittrattat b'ertugliflozin u f'2 pazjenti (0.1%) trattati bil-placebo. F'7 provi kliniċi oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' żvilupp ta' ertugliflozin, ketoacidożi ġiet identifikata fi 3 (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

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

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

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

Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali

Fil-ġabra ta' tliet provi kliniċi kontrollati bil-placebo, infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali tan-nisa (eż., kandidjasi fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, infezzjoni fil-vagina, vulvite, kandidjasi fil-vulva u fil-vagina, infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vagina, vulvovaginite) seħhew f'9.1%, 12%, u 3% tan-nisa ttrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament. Fin-nisa t-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħh f'0.6% u 0% tal-pazjenti 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) seħhew fi 3.7%, 4.2%, u 0.4% tal-irġiel ittrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u placebo, rispettivament. Infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali tal-irġiel seħhew b'mod aktar komuni f'irġiel mhux ċirkonċiżi. Fl-irġiel, it-twaqqif minhabba infezzjonijiet mikotiċi fil-ġenitali seħh f'0.2% u 0% tal-pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u bil-placebo, rispettivament. F'każijiet rari, ġiet irrappurtata fimosis u xi drabi saret ċirkonċiżjoni (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

F'7 provi kliniċi oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' żvilupp ta' ertugliflozin, l-inċidenzi ta' infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina kienu ta' 4% u 4.1% għall-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg u ta' 3.9%

għall-plaċebo. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief jew moderati, u ma kienu rrapportati l-ebda każijiet serji.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva b'Segluromet, uża l-miżuri ta' sostenn tas-soltu, (eż., nehhi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uża monitoraġġ kliniku, 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-halq 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-emodijalisi ma gietx studjata.

Metformin

Sehhet doża eċċessiva b'metformin hydrochloride, inkluż teħid ta' ammonti akbar minn 50 g. Ipoglicemija giet irrappurtata f'madwar 10% tal-każijiet, iżda ma ġiex stabbilit li metformin hydrochloride kien il-kawża ta' dan. Aċidożi lattika giet irrappurtata f'madwar 32% tal-każijiet ta' doża eċċessiva b'metformin (ara sezzjoni 4.4). Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi trattata fi sptar. Metformin jitneħħa bid-dijalisi bi tneħħija sa 170 mL/min f'kundizzjonijiet emodinamiċi favorevoli. Għalhekk, l-emodijalisi tista' tkun ta' użu għat-tneħħija ta' metformin akkumulat f'pazjenti b'suspett ta' doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jbxaxx l-glucose fid-demm li jittiehdu mill-halq, Kodiċi ATC: A10BD23.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Segluromet jikkombina żewġ sustanzi kontra l-iperglicemija b'mekkaniżmi ta' azzjoni li jikkomplimentaw lil xulxin biex itejbu l-kontroll glicemiku f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2: ertugliflozin, inibitur ta' SGLT2, u metformin hydrochloride, membru tal-klassi tal-biguanide.

Ertugliflozin

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

Metformin

Metformin huwa sustanza kontra l-iperglicemija li jtejjeb it-tolleranza għall-glucose f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, billi jibaxxi kemm il-glucose tal-baži kif ukoll dak ta' wara l-ikel fil-plażma. Il-mekkaniżmi farmakoloġiċi ta' azzjoni tiegħu huma differenti minn dawk ta' klassijiet oħra ta' sustanzi mill-ħalq kontra l-iperglicemija. Metformin inaqqas il-produzzjoni tal-glucose fil-fwied, inaqqas l-assorbiment tal-glucose mill-musrana, u jtejjeb is-sensittività għall-insulina billi jżid l-assorbiment u l-użu tal-glucose periferali. B'differenza mis-sulphonylureas, metformin ma jipproduċix ipoglicemija la f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u lanqas f'individwi normali, ħlief f'ċirkostanzi speċjali (ara sezzjoni 4.5), u ma jikkawżax iperinsulinemija. B'terapija b'metformin, it-tnixxija tal-insulina ma tinbidilx filwaqt li l-livelli tal-insulina waqt is-sawm u r-rispons tal-insulina fil-plażma matul il-jum jistgħu fil-fatt jonqsu.

Effetti farmakodinamiċi

Ertugliflozin

Tneħħija tal-glucose mal-awrina u volum tal-awrina

Židiet li jiddependu mid-doża fl-ammont ta' glucose li jitneħħa fl-awrina ġew osservati f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara għoti ta' doži waħdiet u ta' ħafna doži ta' ertugliflozin. Immudellar tar-rispons skont id-doża jindika li ertugliflozin 5 mg u 15-il mg iwasslu għal tneħħija 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

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

Kontroll glicemiku

L-effikaċja glicemika u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin ġew studjati f'4 studji kliniċi, ta' fażi 3, b'ħafna ċentri, arbitrarji, ikkontrollati bil-plaċebo u b'sustanza attiva ta' paragun fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sstanza qed tintuża li kienu jinvolvu 3 643 pazjent b'dijabete tat-tip 2. Fl-erba' studji, id-distribuzzjoni tar-razza kienet tvarja minn 66.2% sa 80.3% Bojod, 10.6% sa 20.3% Asjatiċi, 1.9% sa 10.3% Suwed, u 4.5% sa 7.4% oħrajn. Pazjenti Ispaniċi jew Latino kienu jagħmlu 15.6% sa 34.5% tal-popolazzjoni. L-età medja tal-pazjenti f'dawn l-erba' studji varjat minn 55.1 sa 59.1 snin (firxa minn 21 sena sa 86 sena); 15.6% sa 29.9% tal-pazjenti kellhom età ta' ≥ 65 sena u 0.6% sa 3.8% kellhom età ta' ≥ 75 sena.

Ertugliflozin bħala terapija miżjuda flimkien ma' metformin

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

Tabella 2: Riżultati f'gimgha 26 minn studju kkontrollat bil-plaċebo ta' ertugliflozin użat flimkien ma' metformin*

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

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

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

[‡] p ≤ 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

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

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

Total ta' 1 233 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ipparteċipaw fi studju ta' 26 gimgha, arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat b'mod attiv, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin 100 mg imqabbel mal-komponenti individwali. Pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin (≥ 1 500 mg/jum) intaġħzlu b'mod arbitrarju għal wieħed 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 3).

Tabella 3: Riżultati f'gimgha 26 minn studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin b'hala terapija miżjuda flimkien ma' metformin imqabbla mal-komponenti individwali wahedhom*

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

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

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

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

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

Ertugliflozin b'hala terapija miżjuda flimkien ma' metformin u sitagliptin

Total ta' 463 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin ($\geq 1\,500$ mg/jum) u sitagliptin 100 mg darba kuljum ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimgha, arbitrarju b'hafna ċentri, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin. Il-pazjenti ntaġġu 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 4).

Tabella 4: Riżultati f'gimgha 26 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u sitagliptin*

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

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

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

[‡] p ≤ 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

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

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

Total ta' 1 326 pazjent b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin ipparteċipaw fi studju ta' 52 ġimgha, arbitrarju, b'ħafna ċentri, ikkontrollat b'sustanza attiva ta' paragun, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin. Dawn il-pazjenti li kienu qed jirċievu monoterapija b'metformin (≥ 1 500 mg/jum), intagħżlu b'mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew glimepiride darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b'metformin. Glimepiride inbeda bid-doża ta' 1 mg/jum u żdied bil-mod il-mod sa doża massima ta' 6 jew 8 mg/jum (skont id-doża massima approvata ta' kull pajjiż) jew sad-doża massima ttollerata jew tnaqqas bil-mod il-mod biex tiġi evitata jew immaniġġjata l-ipogliċemija. Id-doża medja ta' kuljum ta' glimepiride kienet 3 mg (ara Tabella 5).

Tabella 5: Riżultati f'gimgha 52 minn studju kkontrollat b'mod attiv li qabbel ertugliflozin ma' glimepiride bħala terapija miżjuda f'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin*

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

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

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

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

[§] p < 0.001 imqabbel ma' glimepiride.

Ertugliflozin bħala terapija kombinata miżjuda flimkien mal-insulina (b'metformin jew mingħajru)
F'sottostudju glicemiku ta' VERTIS CV b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi placebo ta' 18-il gimgha, total ta' 1 065 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit b'kontroll glicemiku mhux adegwat (emoglobina A1c [HbA1c] bejn 7% u 10.5%) b'terapija fl-isfond ta' insulina ≥20 unità/jum (59% tal-pazjenti kienu wkoll fuq metformin ≥1 500 mg/kuljum) intagħżlu b'mod arbitrarju għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg jew placebo darba kuljum (ara Tabella 6).

Tabella 6: Riżultati f'gimgha 18 minn studju ta' Steglatro miżjud flimkien mal-insulina (b'metformin jew mingħajru) f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2*

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

* N jinkludi l-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju, trattati li kellhom mill-inqas kejl wieħed tal-

element varjabbli tar-rizultat.

† Medji tal-*least squares* agġustati għall-hin, għall-istratum ta' insulina, għall-eGFR fil-linja bażi u għall-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

‡ p< 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

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

Ertugliflozin bħala terapija kombinata miżjuda flimkien ma' metformin u sulphonylurea

F'sottostudju glicemiku ta' VERTIS CV b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'hafna centri, ikkontrollat bi plaċebo ta' 18-il ġimgha, total ta' 330 pazjent b'diabetes mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit b'kontroll glicemiku mhux adegwat (HbA1c bejn 7% u 10.5%) b'terapija fl-isfond ta' metformin ≥ 1 500 mg/jum u sulphonylurea ntgħażlu b'mod arbitrarju għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg jew plaċebo darba kuljum (ara Tabella 7).

Tabella 7: Rizultati f'ġimgha 18 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u sulphonylurea f'pazjenti b'diabetes mellitus tat-tip 2*

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

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

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

‡ p< 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

§ p< 0.001 imqabbel mal-plaċebo (ibbażat fuq il-paraguni agġustati tal-proporzjon ta' probabbiltà minn mudell ta' rigressjoni logistika 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 fil-glucose fil-plażma fi stat ta' sawm (FPG, *fasting plasma glucose*). Għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament, it-tnaqqis fl-FPG ikkoreġut mill-plaċebo kien 1.92 u 2.44 mmol/L meta mogħti bħala monoterapija, 1.48 u 2.12 mmol/L meta mogħti flimkien ma' metformin, u 1.40 u 1.74 mmol/L meta mogħti flimkien ma' metformin u sitagliptin.

Il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin u sitagliptin fuqbi sfond ta' metformin wasslet għal tnaqqis akbar b'mod sinifikanti fl-FPG imqabbla ma' sitagliptin jew ertugliflozin waħedhom. Il-kombinazzjoni ta' ertugliflozin 5 jew 15-il mg u sitagliptin wasslet għal tnaqqis inkrementali ta' 0.46 u 0.65 mmol/L fl-FPG meta mqabbla ma' l-ertugliflozin waħdu jew 1.02 u 1.28 mmol/L meta mqabbla ma' sitagliptin waħdu, rispettivament.

Effikaċja f'pazjenti b'HbA1c $\geq$ 9% fil-linja bażi

Fl-istudju ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin f'pazjenti b'HbA1c minn 7-10.5% fil-linja bażi, it-tnaqqis fl-HbA1c ikkoreġut mill-plaċebo għas-sottogrupp ta' pazjenti fl-istudju b'HbA1c $\geq$ 9% fil-linja bażi kien ta' 1.31% u 1.43% b'ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament.

Fl-istudju ta' pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin b'HbA1c minn 7.5-11% fil-linja bażi, fost is-sottogrupp ta' pazjenti b'linja bażi ta' HbA1c $\geq$ 10%, 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.

Pressjoni tad-dem

Bħala terapija miżjuda ma' metformin, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut bil-plaċebo fil-pressjoni sistolika tad-dem (SBP, *systolic blood pressure*) ta' 3.7 mmHg u 4.5 mmHg, rispettivament. Bħala żieda ma' metformin u sitagliptin, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku ikkoreġut bi plaċebo fl-SBP ta' 2.9 mmHg u 3.9 mmHg, rispettivament.

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

Analizi ta' sottogrupp

F'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 ttrattati b'ertugliflozin flimkien ma' metformin, ġie osservat tnaqqis ta' sinifikat kliniku fl-HbA1c f'sottogruppi definiti mill-età, mis-sess, mir-razza, mill-etniċità, mir-reġjun ġeografiku, mill-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*) fil-linja bażi, mill-HbA1c fil-linja bażi u mit-tul ta' żmien b'dijabete tat-tip 2.

Riżultati kardjovaskulari

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

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

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

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

Ertugliflozin wera nuqqas ta' inferiorità versus plaċebo għal MACE (ara Tabella 8). Ir-riżultati għad-dożi individwali ta' 5 mg u 15-il mg kienu konsistenti ma' riżultati għall-gruppi ta' doża kkombinata.

F'pazjenti trattati b'ertugliflozin, ir-rata ta' rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb kienet iktar baxxa minn f'pazjenti trattati bi placebo (ara Tabella 8 u Figura 1).

Tabella 8: Analizi ta' MACE u l-komponenti tiegħu u rikoverar l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb mill-istudju VERTIS CV*

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

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

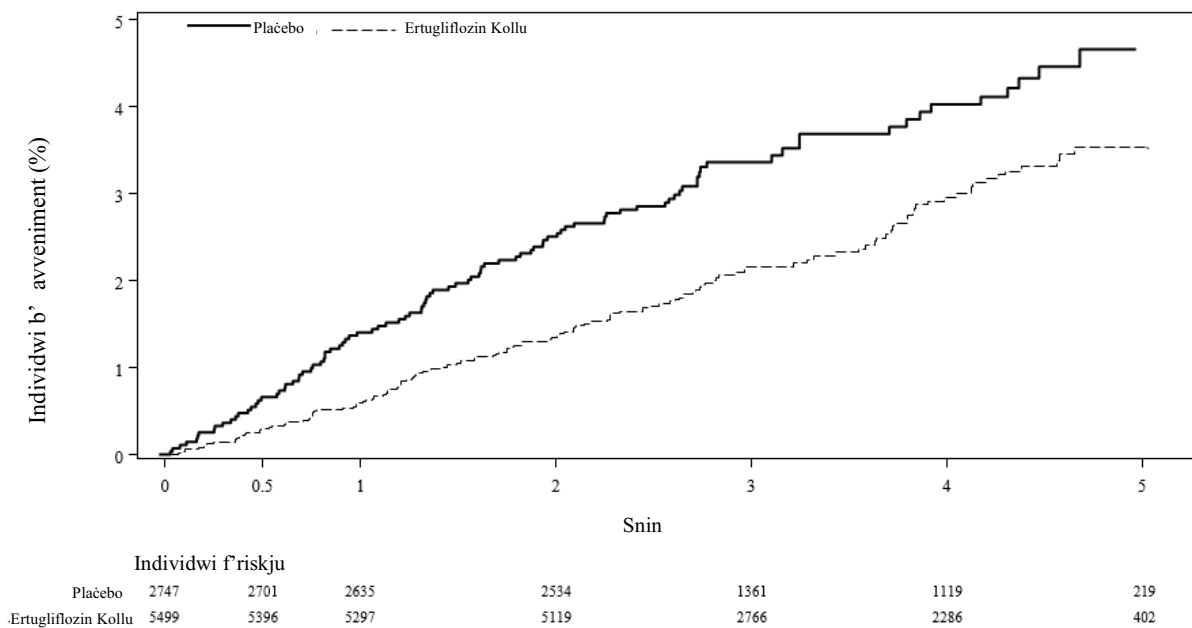
* Sett ta' analizi bl-intenzjoni li jiġu trattati.

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

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Segluromet 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 Tagħrif farmakokinetiku

Segluromet

Segluromet intwera li huwa bijoekwivalenti għall-ghoti flimkien ta' dozi korrispondenti ta' pilloli ta' ertugliflozin u metformin.

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 fess kienu 398 ng·siegħa/mL u 81 ng/mL, rispettivament, bi trattament b' 5 mg ertugliflozin darba kuljum, u 193 ng·siegħa/mL u 268 ng/mL, rispettivament, bi trattament bi 15-il mg ertugliflozin darba kuljum. L-istat fess intlaħaq wara 4 sa 6 ijiem ta' għoti ta' doża ta' ertugliflozin darba kuljum. Ertugliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-ħin u jakkumula fil-plażma sa 10-40% wara għoti ta' ħafna doži.

Assorbiment

Wara għoti ta' doża waħda ta' 5 mg u 15-il mg ta' ertugliflozin mill-ħalq, l-oghla konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma (ħin medjan għall-oghla konċentrazzjoni fil-plażma [T_{max}]) siegħa wara d-doża f' kundizzjonijiet ta' sawm. Is- C_{max} u l-AUC ta' ertugliflozin fil-plażma jiġdiedu 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' xaham u ta' kaloriji jnaqqas is- C_{max} ta' ertugliflozin b' 29% u jtaqqas it- T_{max} b' siegħa iżda ma jibdlax l-AUC meta mqabbel mal-istat ta' sawm. L-effett tal-ikel osservat fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin mhuwiex meqjus rilevanti

b'mod kliniku, u ertugliflozin jista' jinghata mal-ikel jew minghajru. Fi provi klinici ta' fazi 3, ertugliflozin inghata minghajr ma tqies il-hin tal-ikel.

L-effetti ta' ikla b'ammont gholi ta' xaham fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin u metformin meta jinghataw bhala pilloli Segluromet huma kumparabbli ma' daww irrapurtati ghall-pilloli individwali. L-ikel ma' kellu l-ebda effett ta' sinifikat fuq $1-AUC_{inf}$ ta' ertugliflozin jew metformin, izda naqqas il-medja tas- C_{max} ta' ertugliflozin b'madwar 41% u s- C_{max} ta' metformin b'madwar 29% meta mqabbel ma' kundizzjoni ta' sawm.

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 doza fil-vini hija 86 L. L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plazma huwa 93.6% u huwa indipendenti mill-koncentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plazma. L-irbit mal-proteini tal-plazma ma jinbidilx b'mod li għandu importanza f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied. Il-proporzjon tal-koncentrazzjoni ta' ertugliflozin fid-demm mal-plazma 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-polyptides li huma trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATP1B1, OATP1B3, *organic anion transporting polypeptides*) *in vitro*.

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

Il-medja tat-tnehhija sistemika mill-plazma wara doza 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-kliwi kienet stmata li hija 17-il siegħa abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni ta' ertugliflozin [^{14}C] mill-halq 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-doza mogħtija tneħħa bhala ertugliflozin mhux mibdul fl-awrina u 34% bhala ertugliflozin mhux mibdul fl-ippurgar, li x'aktarx huwa minhabba tnehhija tal-metaboliti glukuronidi mill-bila u idrolisi sussegwenti lill-medicina oriġinali.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment moderat tal-fwied (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.

Interazzjonijiet bejn mediċina u ohra

Valutazzjoni in vitro ta' ertugliflozin

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

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

Metformin

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' pillola ta' 500 mg metformin hydrochloride mogħtija f'kundizzjonijiet ta' sawm hija madwar 50-60%. Studji bl-użu ta' dozi waħdiet ta' pilloli ta' metformin hydrochloride ta' 500 mg sa 1 500 mg, u 850 mg sa 2 550 mg mill-ħalq, jindikaw li hemm nuqqas ta' proporzjonalità mad-doża meta d-dozi jiżdiedu, li huwa minhabba tnaqqis fl-assorbiment aktar milli bidla fl-eliminazzjoni. Bid-doži u l-iskedi tad-doži kliniċi tas-soltu ta' pilloli metformin hydrochloride, il-koncentrazzjonijiet fi stat fiss ta' metformin fil-plażma jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u b'mod ġenerali jkunu $<1 \mu\text{g/mL}$. Waqt provi kliniċi kkontrollati ta' metformin, l-ogħla livelli ta' metformin fil-plażma ma qabżux il- $5 \mu\text{g/mL}$, anke bl-ogħla doži.

L-ikel inaqas kemm metformin jiġi assorbit u jdewwem kemxejn l-assorbiment tiegħu, C_{max} medja fil-plażma ta' madwar 40% inqas, AUC ta' 25% inqas, u titwil ta' 35 minuta ta' T_{max} isehħu wara l-ghoti ta' pillola waħda ta' 850 mg ta' metformin mal-ikel, mqabbla mal-istess qawwa tal-pillola mogħtija waqt is-sawm. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhijiex magħrufa.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher (V/F) ta' metformin wara doża waħda mill-ħalq ta' pilloli ta' metformin hydrochloride ta' 850 mg kellu medja ta' $654 \pm 358 \text{ L}$. Metformin jintrabat b'mod insinifikanti mal-proteini tal-plażma. Metformin jitqassam għol-eritroċiti.

Bijotrasformazzjoni

Metformin jitneħħa mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma ġew identifikati fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-kliewi hija madwar 3.5 drabi akbar mit-tneħħija tal-kreatinina, li tindika li s-sekrezzjoni mit-tubuli hija r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' metformin. Wara għoti mill-ħalq, madwar 90% tal-metformin assorbit jiġi eliminat permezz tar-rotta tal-kliewi fi żmien l-ewwel 24 siegħa, b'*half-life* ta' eliminazzjoni mill-plażma ta' madwar 6.2 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'funzjoni mnaqqsa tal-kliewi, il-*half-life* ta' metformin fil-plażma u fid-demm titwal u t-tneħħija mill-kliewi tonqos fi proporzjon ma' tnaqqis fl-eGFR (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indebliment tal-fwied

Ma saru l-ebda studji farmakokinetiċi ta' metformin f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied.

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

Data limitata minn studji farmakokinetiċi kkontrollati ta' metformin f'individwi anzjani f'saħħithom tissuggerixxi li t-tneħħija totali ta' metformin mill-plażma tonqos, il-*half-life* titwal, u $s-C_{max}$ tiżdied, meta mqabbla ma' individwi żgħażaġh f'saħħithom. Minn din id-data, jidher li l-bidla fil-farmakokinetika ta' metformin ma' avanz fl-età hija primarjament spjegata minn bidla fil-funzjoni tal-kliewi.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' metformin ma varjawx b'mod sinifikanti bejn individwi normali u pazjenti b'dijabete tat-tip 2 meta ġew analizzati skont is-sess tal-persuna. B'mod simili, fi studji kliniċi kkontrollati f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, l-effett antiipergliċemiku ta' metformin kien kumparabbli fl-irġiel u fin-nisa.

Ma saru l-ebda studji dwar il-parametri farmakokinetiċi ta' metformin skont ir-razza. Fi studji kliniċi kkontrollati ta' metformin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2, l-effett antiipergliċemiku kien kumparabbli fil-Bojod (n=249), fis-Suwed (n=51), u fl-Ispaniċi (n=24).

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 dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Effett tossiku ġenerali

Ertugliflozin

Studji dwar tossiċità minn għoti ta' dozi ripetuti mill-ħalq saru fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb sa 13, 26, u 39 ġimġha, 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, żieda fil-konsum tal-ikel, dijarea, deidratazzjoni, tnaqqis fil-glucose fis-serum u żidiet f'parametri oħra tas-serum li jirriflettew żieda fil-metaboliżmu tal-proteina, glukoneogenezi u żbilanċ fl-elettroliti, u bidliet fl-awrina bħal poliurja, glukosurja, u kalċjurja. Bidliet mikroskopiċi marbuta ma' glukosurja u/jew kalċjurja osservati biss fl-annimali gerriema kienu jinkludu twessigh tat-tubuli tal-kliewi, ipertrofija taż-żona glomerulosa fil-glandoli adrenali (firien), u żieda fl-għadam

trabekulari (firien). Hlief għal rimettar, ma kien hemm l-ebda sejbiet avversi ta' tossiċità fil-klieb b'esponiment ta' 379 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) b'MRHD ta' 15-il mg/jum.

Karċinoġenesi

Ertugliflozin

Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-gurdien, ertugliflozin inġhata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'doži ta' 5, 15, u 40 mg/kg/jum. Ma kien hemm l-ebda sejbiet neoplastiċi marbuta ma' ertugliflozin b'doži sa 40 mg/kg/jum (madwar 41 darba aktar mill-esponiment għall-medicina mhux marbuta fil-bnedmin b'MRHD ta' 15-il mg/jum abbaži tal-AUC). Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-far, ertugliflozin inġhata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'doži ta' 1.5, 5, u 15-il mg/kg/jum. Sejbiet neoplastiċi marbuta ma' ertugliflozin kienu jinkludu 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).

Metformin

Saru studji fit-tul dwar karċinoġeniċità fil-firien (tul ta' żmien tal-ghoti tad-doži ta' 104 ġimgħat) u l-ġrieden (tul ta' żmien tal-ghoti tad-doži ta' 91 ġimgħa) b'doži sa u inkluż 900 mg/kg/jum u 1 500 mg/kg/jum, rispettivament. Dawn id-doži, t-tnejn huma madwar erba' darbiet aktar mid-doża massima ta' 2 000 mg rakkomandata kuljum fil-bniedem abbaži ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Ma nstabt l-ebda xhieda ta' karċinoġeniċità b'metformin kemm fil-ġrieden irġiel kif ukoll nisa. B'mod simili, ma kien osservat l-ebda potenzjal tumorigeniku b'metformin f'firien irġiel. Kien hemm, madankollu żieda fl-inċidenza ta' polipi beninni tal-istroma tal-utru f'firien nisa ttrattati b'900 mg/kg/jum.

Mutaġenesi

Ertugliflozin

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

Metformin

Ma kien hemm l-ebda xhieda tal-potenzjal mutaġeniku ta' metformin fit-testijiet *in vitro* li ġejjin: fit-test ta' Ames (*S. typhimurium*), fit-test ta' mutazzjoni tal-ġeni (ċelluli tal-limfoma tal-gurdien), jew fit-test ta' aberrazzjoni tal-kromosomi (limfoċiti umani). Riżultati fit-test tal-mikronukleju tal-gurdien *in vivo* kienu negattivi wkoll.

Tossikoloġija riproduttiva

Ertugliflozin

Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju fil-far, firien irġiel u nisa ngħataw ertugliflozin bid-doži 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 abbaži 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, abbaži tal-AUC. B'doża tossika

għall-omm fil-firien (250 mg/kg/jum), kienu osservati vijabilità inqas tal-fetu u inċidenza oghla ta' formazzjoni ħażina fil-vixxi b'esponiment tal-omm li kien 510 drabi akbar mill-oghla doża klinika ta' 15-il mg/jum.

Fl-istudju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid, gie 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-treddigh bid-doża ta' ≥ 100 mg/kg/jum (stmata li hija 239 darba aktar mill-esponiment uman bid-doża massima klinika ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC). Kien hemm dewmien fil-maturazzjoni sesswali fiż-żewġ sessi bid-doża ta' 250 mg/kg/jum (stmata li hija 620 darba aktar mill-MRHD bid-doża ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC).

Meta ertugliflozin ingħata lill-firien żgħażaġh mill-21 jum ta' wara t-twelid (PND, *postnatal day*) sad-90 PND, li huwa perjodu ta' żvilupp tal-kliewi li jaqbel ma' tard fit-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem, deheru żieda fil-piż tal-kliewi, 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 gew 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.

Metformin

Il-fertilità ta' firien irġiel u nisa ma kinitx affettwata minn metformin meta ngħata b'doži għoljin sa 600 mg/kg/jum, li huma madwar tliet darbiet aktar mill-oghla doża rakkomandata kuljum fil-bniedem abbażi ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-gisem. Metformin ma affettwax b'mod avvers ir-riżultati tal-iżvilupp meta ngħata lill-firien u lill-fniek b'doži sa 600 mg/kg/jum. Dan jirrappreżenta esponiment ta' madwar darbtejn u 6 darbiet aktar mid-doża umana massima rakkomandata ta' 2 000 mg abbażi ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-gisem għall-firien u l-fniek, rispettivament. Id-determinazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-fetu uriet li l-plaċenta twaqqaf metformin b'mod parzjali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Povidone K29-32 (E1201)
Microcrystalline cellulose (E460)
Crospovidone (E1202)
Sodium lauryl sulphate (E487)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja b'rita

Pilloli miksija b'rita Segluromet 2.5 mg/850 mg u pilloli miksija b'rita Segluromet 7.5 mg/850 mg

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

Pilloli miksija b'rita Segluromet 2.5 mg/1 000 mg u pilloli miksija b'rita Segluromet 7.5 mg/1 000 mg

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

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folji tal-Alu/PVC/PA/Alu.
Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 168, 180 u 196 pillola miksija b'rita f'folji mingħajr sarbut toqob.

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

Pilloli Segluromet 2.5 mg/850 mg miksija b'rita

EU/1/18/1265/001
EU/1/18/1265/002
EU/1/18/1265/003
EU/1/18/1265/004
EU/1/18/1265/005
EU/1/18/1265/006
EU/1/18/1265/007
EU/1/18/1265/029

Pilloli Segluomet 2.5 mg/1 000 mg miksija b'rita

EU/1/18/1265/008
EU/1/18/1265/009
EU/1/18/1265/010
EU/1/18/1265/011
EU/1/18/1265/012
EU/1/18/1265/013
EU/1/18/1265/014
EU/1/18/1265/030

Pilloli Segluomet 7.5 mg/850 mg miksija b'rita

EU/1/18/1265/015
EU/1/18/1265/016
EU/1/18/1265/017
EU/1/18/1265/018
EU/1/18/1265/019
EU/1/18/1265/020
EU/1/18/1265/021
EU/1/18/1265/031

Pilloli Segluomet 7.5 mg/1 000 mg miksija b'rita

EU/1/18/1265/022
EU/1/18/1265/023
EU/1/18/1265/024
EU/1/18/1265/025
EU/1/18/1265/026
EU/1/18/1265/027
EU/1/18/1265/028
EU/1/18/1265/032

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 09 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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

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.

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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-tqeghid 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 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).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' SEGLUROMET 2.5 mg/850 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/18/1265/001 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/002 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/003 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/004 (56 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/005 (60 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/006 (168 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/007 (180 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/029 (196 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 2.5 mg/850 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS SEGLUROMET 2.5 mg/850 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

49 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/1/18/1265/029

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

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

FOLJA TA' SEGLUROMET 2.5 mg/850 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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' BARRA TA' SEGLUROMET 2.5 mg/1 000 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 2.5 mg/1000 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglyutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/18/1265/008 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/009 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/010 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/011 (56 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/012 (60 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/013 (168 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/014 (180 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/030 (196 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 2.5 mg/1000 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS SEGLUROMET 2.5 mg/1 000 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

49 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/1/18/1265/030

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 2.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

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

FOLJA TA' SEGLUROMET 2.5 mg/1 000 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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' BARRA TA' SEGLUROMET 7.5 mg/850 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pilloli miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 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. PREKAWZZJONIJIET 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-TQEGHID FIS-SUQ

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

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

EU/1/18/1265/015 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/016 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/017 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/018 (56 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/019 (60 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/020 (168 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/021 (180 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/031 (196 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 7.5 mg/850 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS – SEGLUROMET 7.5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

EU/1/18/1265/031

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 7.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

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

FOLJA TA' SEGLUROMET 7.5 mg/850 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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' BARRA TA' SEGLUROMET 7.5 mg/1 000 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyroglyutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
30x1 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita
196 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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/18/1265/022 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/023 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/024 (30x1 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/025 (56 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/026 (60 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/027 (168 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/028 (180 pillola miksija b'rita)
EU/1/18/1265/032 (196 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 7.5 mg/1000 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS SEGLUROMET 7.5 mg/1 000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Kull pillola fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u
1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

49 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 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 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/1/18/1265/032

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Segluromet 7.5 mg/1000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJA TA' SEGLUROMET 7.5 mg/1 000 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita
ertugliflozin/metformin hydrochloride

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Segluromet u għalxiex jintuża

X'inhum Segluromet

Segluromet fih żewġ sustanzi attivi, ertugliflozin u metformin. Kull wieħed jappartjeni għal grupp ta' medicini msejha "antidiabetici orali". Dawn huma medicini li jittiehdu mill-ħalq biex jittrattaw id-dijabete.

- Ertugliflozin jappartieni għall-grupp ta' medicini msejha inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2, *sodium u glucose co-transporter-2*).
- Metformin jappartieni għall-grupp ta' medicini msejha biguanides.

Għalxiex jintuża Segluromet

- Segluromet ibaxxi l-livelli taz-zokkor fid-demm f'pazjenti adulti (li għandhom 18-il sena u aktar) li għandhom dijabete tat-tip 2.
- Huwa jgħin ukoll biex jevita insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li għandhom dijabete tat-tip 2.
- Segluromet jista' jintuża minflok tiehu kemm ertugliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli separati.
- Segluromet jista' jintuża waħdu jew ma' xi medicini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm.
- Inti trid tkompli ssegwi l-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju tiegħek waqt li tkun qed tiehu Segluromet.

Kif jaħdem Segluromet

- Ertugliflozin jaħdem billi jimblokka l-proteina SGLT2 fil-kliewi tiegħek. Dan jikkawża z-zokkor fid-demm biex jitneħħa fl-awrina tiegħek.
- Metformin jaħdem billi jnaqqas il-produzzjoni taz-zokkor (glucose) fil-fwied.

X'inhum dijabete tat-tip 2?

Dijabete tat-tip 2 hija kondizzjoni li fiha l-ġisem tiegħek ma' jagħmilx insulina biżżejjed jew l-insulina li l-ġisem tiegħek jipproduċi ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Dan iwassal għal livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek. Meta jiġri dan, dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, telf tad-dawl u ċirkulazzjoni batuta.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Segluromet

Tihux Segluromet

- jekk inti allergiku għal ertugliflozin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqa b'mod sever jew teħtieġ id-dijalisi.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, pereżempju b'iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidożi lattika (ara "Riskju ta' aċidożi lattika" hawn taht) jew ketoaċidożi. Ketoaċidożi hija kondizzjoni fejn sustanzi msejja 'korpi ta' keton' jakkumulaw fid-demm u li tista' twassal għal prekoma tad-dijabete. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek infezzjoni severa jew inti deidratat/a.
- jekk dan l-aħħar kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi taċ-ċirkulazzjoni, bħalma huma 'xokk' jew diffikultà biex tiehu n-nifs.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk tixrob ammonti kbar ta' alkoħol, jew b'mod regolari jew xi drabi (jekk jogħġbok ara s-sezzjoni "Segluromet mal-alkoħol").

Tihux Segluromet jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Segluromet.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Riskju ta' aċidożi lattika

Segluromet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna msejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliwi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sewwa. Ir-riskju li tiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kondizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Kellem lit-tabib tiegħek fil-pront għal iktar struzzjonijiet jekk:

- Inti magħruf li tbat minn marda li tintiret ġenetikament li taffettwa l-mitokondrija (il-komponenti ġewwa ċ-ċelluli li jipproduċu l-enerġija) bħas-sindrome MELAS (Enċefalopatija Mitokondrijali, mijopatija, Aċidożi Lattika, u episodji simili għal Puplesija) jew Dijabete u Truxija li Jintirtu mill-Omm (MIDD).
- Ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi wara li tibda metformin: aċċessjonijiet, kapaciċitajiet konjittivi mnaqqa, diffikultà b'movimenti tal-ġisem, sintomi li jindikaw ħsara fin-nervituri (eż., uġiġh jew nuqqas ta' sensazzjoni), emigranja u truxija.

Ieqaf hu Segluromet għal żmien qasir jekk għandek kondizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal shana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Ieqaf hu Segluromet u kkuntattja tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, minhabba li din il-kondizzjoni tista' twassal għal koma.

Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- bugħawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' għeja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs

- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa
- Aċidożi lattika hija emergenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

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

- għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demem biex jara kemm qed jaħdmu sew il-kliewi.
- għandek jew kellek infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina.
- għandek jew kellek infezzjonijiet bil-ħmira fil-vaġina jew fil-pene.
- għandek dijabete tat-tip 1. Segluromet m'għandux jintuża biex jittratta din il-kondizzjoni minhabba li jista' jżid ir-riskju ta' ketoaċidożi tad-dijabete f'dawn il-pazjenti.
- tieħu mediċini oħra tad-dijabete; huwa iżjed probabbli li inti jkollok zokkor baxx fid-demem b'ċerti mediċini.
- tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [diuretiki] ibaxxu l-pressjoni jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsijid dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jkollok telf malajr tal-piż, thossok imdardar/ra jew tirremetti, jkollok uġiġħ fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaġġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' nġhas jew għeja mhux normali, nifs b'riħa helwa, toġhma helwa jew toġhma ta' metall f'halqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoaċidożi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minhabba żieda fil-livelli ta' "korpi tal-ke-ton" fl-awrina jew fid-demem, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoaċidożi tad-dijabete jista' jżidied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew żieda fil-ħtieġa tal-insulina minhabba operazzjoni serja jew mard serju.

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

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

Meta din il-mediċina tintuża flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa, jista' jseħh zokkor baxx fid-demem (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.

Jekk għandek bżonn operazzjoni serja għandek tieqaf tieħu Segluromet matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Segluromet mill-ġdid.

Waqt it-trattament b'Segluromet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliewi li qed tmur għall-aġar.

Zokkor fl-awrina

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u Segluromet

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

Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' Segluromet. B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek:

- jekk inti qed tiehu mediċini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk inti qed tiehu mediċini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm tiegħek, bħal insulina jew mediċini oħra li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa.
- jekk inti qed tiehu mediċini użati biex jitrattaw l-uġiġħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).
- jekk inti qed tiehu ċerti mediċini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).
- jekk inti qed tiehu kortikosteroidi (użati biex jitrattaw varjetà ta' kundizzjonijiet, bħal infjammazzjoni severa fil-ġilda jew aźma).
- jekk inti qed tiehu agonisti tar-riċetturi beta-2 bħal salbutamol jew terbutaline (użati biex jitrattaw l-aźma).
- jekk inti qed tiehu mediċini li jistgħu jibdlu l-ammont ta' metformin fid-demm tiegħek, speċjalment jekk għandek tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (verapamil, rifampicin, cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole, crizotinib jew olaparib).

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

Jekk għandek bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju, f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tiehu Segluromet qabel jew fil-hin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Segluromet mill-ġdid.

Segluromet ma' alkohol

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol waqt li tkun qed tiehu Segluromet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddiġħ

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

Mhux magħruf jekk Segluromet jistax jaġġmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda tiegħek. Jekk inti tqila, kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif inti tikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek waqt li tkun tqila. Inti m'għandekx tuża Segluromet jekk inti tqila.

Mhux magħruf jekk Segluromet jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar mod kif tisqi lit-tarbija tiegħek jekk inti tiehu din il-mediċina. M'għandekx tuża Segluromet jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew ftit li xejn għandha effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, it-teħid ta' din il-mediċina flimkien mal-insulina jew ma' mediċini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa jista' jikkawża li l-livelli taz-zokkor fid-demm jibaxxew wisq (ipoglicemija), li jista' jikkawża sintomi bħal roġħda, għaraq, u bidla fil-vista, u jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issux u tużax għodod jew magni jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiehu Segluromet.

Segluromet fih sodium

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

3. Kif għandek tiehu Segluromet

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

Kemm għandek tiehu

- Id-doża rakkomandata ta' Segluromet hija pillola waħda darbtejn kuljum.
- Id-doża ta' Segluromet li inti tiegħu tiddependi mill-kondizzjoni tiegħek u l-ammont ta' ertugliflozin u metformin 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 tiehu din il-mediċina

- Ibla' l-pillola; jekk għandek diffikultajiet biex tibla', il-pillola tista titkisser jew titfarrak.
- Hu pillola waħda darbtejn kuljum. Ipprova huġha fl-istess hin kuljum; dan jgħinek tiftakar toħodha.
- Huwa aħjar li tiegħu l-pillola tiegħek ma' ikla. Dan inaqqas iċ-ċans li jkollok taqlib fl-istonku.
- Inti teħtieġ li tkompli ssegwi l-pjan tal-ikel u tal-eżerċizzju tiegħek waqt li tiegħu Segluromet.

Jekk tiegħu Segluromet aktar milli suppost

Jekk tiegħu wisq Segluromet, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiegħu Segluromet

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

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

Tihux doża doppja (żewġ dozi fl-istess hin) biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħu Segluromet

Tiqafx tiegħu din il-mediċina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu 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.

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

Aċidożi lattika (rari ħafna, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000 persuna)

Segluromet jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna imsejjah aċidożi lattika (ara sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jiġri dan, inti trid tiegħu Segluromet u tikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar immedjatament, minħabba li aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

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

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

- żieda fil-livelli ta' "korpi tal-keton" fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa

- thossok imdardar/ra jew tirremetti
- uġiġh fl-istonku
- għatx eċċessiv
- teħid 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-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament bi Segluromet b'mod temporanju jew permanenti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sintomi ta' deidratazzjoni jinkludu:

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

Huwa aktar probabbli li tiġi deidratat/a jekk inti:

- għandek problemi tal-kliwi
- tiehu mediċini li jżidu l-produttjoni tal-awrina tiegħek (dijuretiċi) jew ibaxxu l-pressjoni
- għandek 65 sena jew aktar

Zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija; komuni)

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

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

- uġiġh ta' ras
- ngħas
- irritabilità
- ġuħ
- sturdament
- konfużjoni
- għaraq
- thossok nervuż
- dgħufija

- qalb thabbat tgħaġġel

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

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni hafna

- infezzjoni bil-ħmira fil-vagina (traxx)
- thossok imdardar/ra (nawsja)
- rimettar
- dijarea
- uġiġħ fl-istonku
- telf t'aptit

Komuni

- infezzjonijiet bil-ħmira fil-pene
- bidliet fl-għamil tal-awrina, inkluzi bżonn urgenti biex tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss, f'ammonti akbar, jew bil-lejl
- għatx
- ħakk fil-vagina
- bidla fit-togħma
- testijiet tad-demmm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' urea fid-demmm tiegħek
- testijiet tad-demmm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' kolesterol totali u "ħażin" (msejjah kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa [LDL, *low density lipoprotein*] - tip ta' xaħam fid-demmm tiegħek)
- testijiet tad-demmm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demmm fid-demmm tiegħek (imsejha emoglobina)
- tnaqqis fil-livell jew livelli baxxi tal-vitamina B₁₂ fid-demmm (is-sintomi jistgħu jinkludu għejja estrema, ilsien aħmar u juġġha (glossite), tnefnim (parestesija) jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jirrangalek biex tagħmel xi testijiet biex tinstab il-kawża tas-sintomi tiegħek minhabba li xi wħud minn dawn jistgħu jkunu kkawżati wkoll mid-dijabete jew problemi oħra mhux relatati ta' saħħa.

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

- testijiet tad-demmm jistgħu juru bidliet marbuta mal-funzjoni tal-kliwi (bħal 'kreatinina')

Rari hafna

- disturbi fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied
- epatite (problema fil-fwied)
- ħorriqija
- ħmura fil-ġilda
- ħakk

Mhux magħruf

- raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Segluromet

Żomm din il-medicina 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.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Segluromet

- Is-sustanzi attivi huma ertugliflozin u metformin.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Segluromet 2.5 mg/850 mg fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalent għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Segluromet 2.5 mg/1 000 mg fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalent għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Segluromet 7.5 mg/850 mg fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
 - Kull pillola miksija b'rita ta' Segluromet 7.5 mg/1 000 mg fiha ertugliflozin L-pyrogutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: povidone (K29-32) (E1201), microcrystalline cellulose (E460), crospovidone (E1202), sodium lauryl sulphate (E487), magnesium stearate (E470b).
 - Kisja tar-rita: Pilloli Segluromet 2.5 mg/850 mg u pilloli Segluromet 7.5 mg/850 mg: hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172), carnauba wax (E903).
Pilloli Segluromet 2.5 mg/1 000 mg u pilloli Segluromet 7.5 mg/1 000 mg: hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), carnauba wax (E903).

Kif jidher Segluromet u l-kontenut tal-pakkett

- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Segluromet 2.5 mg/850 mg huma pilloli kannella fl-isfar, ovali, 18 x 10 mm, miksija b'rita, imnaqqxa b'"2.5/850" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Segluromet 2.5 mg/1 000 mg huma pilloli roża, ovali, 19.1 x 10.6 mm, miksija b'rita, imnaqqxa b'"2.5/1000" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Segluromet 7.5 mg/850 mg huma pilloli kannella skuri, ovali, 18 x 10 mm, miksija b'rita, imnaqqxa b'"7.5/850" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.
- Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Segluromet 7.5 mg/1 000 mg huma pilloli ħomor, ovali, 19.1 x 10.6 mm, miksija b'rita, imnaqqxa b'"7.5/1000" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.

Segluromet huwa disponibbli f'folji tal-Alu/PVC/PA/Alu. Id-daqsijiet tal-pakketti huma 14, 28, 56, 60, 168, 180 u 196 pillola miksija b'rita f'folji minghajr sarbut toqob u 30x1 pillola miksija b'rita f'folji mtaqbin b'sarbut toqob biex tinqata' doża wahda.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf.: +45 4482 4000

dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500

medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000

(+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc.greece@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

dpoc_austria@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 549 51 00

msdpolska@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

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

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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