

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

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

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

### Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksijsa 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 miksijsa 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 miksijsa 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 miksijsa 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 FARMAČEWTIKA**

Pillola miksijsa b'rita (pillola)

### Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli miksijsa b'rita

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

### Segluromet 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksijsa b'rita

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

### Segluromet 7.5 mg/850 mg pilloli miksijsa b'rita

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

### Segluromet 7.5 mg/1 000 mg pilloli miksijsa b'rita

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

## **4. TAGħrif KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

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

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

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

### **4.2 Pożoġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoġija

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

Id-doża rakkodata hija pillola waħda darbejn kuljum. Id-doża għandha tiġi individwalizzata abbaži tal-kors ta' doža għad-dawl, tal-effettivitā u t-tollerabbiltà tal-pazjent bl-użu tad-doża rakkodata ta' kuljum ta' 5 mg jew 15-il mg ta' ertugliflozin, filwaqt li ma tinqabiżx id-doża massima rakkodata ta' kuljum ta' metformin.

F'pazjenti bi tnaqqis fil-volum, hija rakkodata 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 medicinali oħra għat-trattament tad-dijabete)*

Id-doża rakkodata tal-bidu ta' Segluromet għandha tipprovd ertugliflozin 2.5 mg darbejn kuljum (doża ta' 5 mg kuljum) u doża ta' metformin simili għal dik li tkun qiegħda tittieħed digħi. F'pazjenti li jkunu qed jittolleraw doża totali kuljum ta' 5 mg ertugliflozin, id-doża tista' tiżid għal doża totali ta' 15-il mg ertugliflozin kuljum jekk ikun meħtieg kontroll għicemku addizzjonal.

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

Pazjenti li se jibdlu minn għotxi ta' pilloli separati ta' ertugliflozin (doża totali ta' 5 mg jew 15-il mg kuljum) u metformin għal Segluromet għandhom jircievu l-istess doża ta' kuljum ta' ertugliflozin u metformin li tkun digħi qed tittieħed jew l-eqreb doża terapewtika xierqa ta' metformin.

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

#### Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittieħed malli l-pazjent jiftakar. Il-pazjenti m'għandhomx jieħdu 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 medicinali mhuwiex rakkommandat li jinbeda f'pazjenti b'GFR inqas minn 45 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

Minħabba li l-effikaċja ta' tnaqqis għicemiku ta' ertugliflozin tonqos f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi u x'aktarx tkun kompletament nieqsa f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, jekk ikun meħtieġ aktar kontroll għicemiku, għandha titqies iż-żieda ta' sustanzi oħra kontra l-ipergħicemija (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' aċidożi lattika (ara sezzjoni 4.4) għandhom jiġi analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

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

<b>GFR mL/min</b>	<b>Metformin</b>	<b>Ertugliflozin</b>
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 ġliċemiku.
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 ġliċemiku.
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 rakkommandat.
< 30	Metformin huwa kontraindikat.	Mhuwiex rakkommandat.

### *Indeboliment tal-fwied*

Segluromet huwa kontraindikat 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. Minħabba li jistgħu jseħħu anormalitajiet fil-funzjoni tal-kliewi wara li jinbeda ertugliflozin, u metformin huwa magħruf li jitneħha b'mod sostanzjali mill-kliewi, Segluromet għandu jintuża b'kawtela fl-anzjani. Evalwazzjoni regolari tal-funzjoni tal-kliewi hija meħtieġa biex tgħin fil-prevenzjoni ta' aċidożi 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 taħt 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' dožaġġ li terhi l-mediċina 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' aċidozi metabolika akuta (bħal aċidozi lattika, ketoaċidozi tad-dijabete [DKA, *diabetic ketoacidosis*] );
- stat ta' qabel koma tad-dijabete;
- insuffiċjenza severa tal-kliewi (GFR anqas minn 30 mL/min), marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*), jew pazjenti fuq id-djalisi (ara sezzjoni 4.4);
- kondizzjoni akuta bil-possibbiltà li tbiddel il-funzjoni tal-kliewi, bħal:
  - deidratazzjoni,
  - infezzjoni severa,
  - xokk;
- mard akut jew kroniku li jista' jikkagħuna 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**

#### Generali

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

#### Aċidozi lattika

Aċidozi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iż-żda serja, il-biċċa l-kbira sseħħi meta l-funzjoni renali taggrava b'mod akut jew meta jkun hemm mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħi meta l-funzjoni renali taggrava b'mod akut u żżid ir-riskju ta' aċidozi lattika.

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

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixklu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, dijuretiċi u mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi [NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*]) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidozi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkohol, 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 aċidozi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidoži lattika. Aċidoži lattika hija kkaratterizzata minn qtugħi ta' nifs aċidotiku, uġiġi 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 dijanjostici 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'Aċidoži 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 rakkommandat minħabba r-riskju tal-aggravazzjoni tal-aċidoži lattika u komplikazzjonijiet newroloġiċi li jistgħu jwasslu biex il-marda tmur għall-agħar.

F'każ ta' sinjali u sintomi li jissuġġerixxu s-sindrome MELAS jew l-MIDD wara li individwu jieħu metformin, it-trattament b'metformin għandu jitwaqqaf immedjatament u għandha titwettaq 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' aċidoži lattika. Segluromet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 sieħha wara, bil-kundizzjoni li l-funzjoni tal-kliewi tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 and 4.5).

#### Indeboliment tal-kliewi

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

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 rakkommandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-funzjoni tal-kliewi f'pazjenti b'GFR inqas minn 60 mL/min. Metformin huwa kontraindikat f'pazjenti b'GFR < 30 mL/min u għandu jitwaqqaf b'mod temporanju fil-preżenza ta' kondizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3).

#### Kirurgja

Segluromet għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurgja taħt anestesija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 sieħha wara l-kirurgija jew wara li tinbeda nutrizzjoni orali mill-ġdid u bil-kundizzjoni li l-funzjoni tal-kliewi tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

#### Pressjoni baxxa/Tnaqqis fil-volum

Ertugliflozin jikkawża dijuresi osmotika, li tista' twassal għal tnaqqis fil-volum intravaskulari. Għalhekk, tista' sseħħ pressjoni baxxa bis-sintomi wara li jinbeda Segluromet (ara sezzjoni 4.8), b'mod partikolari f'pazjenti b'funzjoni indebolita tal-kliewi (eGFR inqas minn 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> jew tneħħija tal-kreatinina (CrCl, creatinine clearance) inqas minn 60 mL/min), pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena), pazjenti fuq id-djuretiċċi, 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 sinjal u sintomi wara li tinbeda t-terapija.

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

F'każ ta' kondizzjonijiet li jistgħu jwasslu għal telf ta' fluwidi (eż., mard gastrointestinali), huwa rakkomandat monitoraġġ b'attenzjoni tal-istat tal-volum (eż., eżami fiziku, 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.

### Ketoačidozi tad-dijabete

Kažijiet rari ta' DKA, inkluži kažijiet ta' theddida għall-ħajja u fatali, ġew irrapprtati fi provi kliniči u wara t-tqeħħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'inhibituri tal-kotrasportatur 2 tal-glucose u s-sodium (SGLT2, *sodium glucose co-transporter-2*), inkluż ertugliflozin. F'numru ta' kažijiet, il-prezentazzjoni tal-kondizzjoni ma kinitx tipika b'żieda moderata biss ta' inqas minn 14-il mmol/L (250 mg/dL) fil-valuri tal-glucose fid-demm. Mhuwiex magħruf jekk huwiex aktar probabbli li sseħħ DKA b'doži ogħla ta' ertugliflozin.

Ir-riskju ta' DKA għandu jitqies f'każ ta' sintomi mhux specifiċi bħal nawsja, rimettar, anoreksja, uġiġ fl-addome, għatx eċċessiv, diffikultà fit-teħid tan-nifs, konfużjoni, għejja jew ngħas mhux tas-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal ketoačidozi immedjata jekk iseħħu dawn is-sintomi, irrispettivament mill-livell tal-glucose fid-demm tagħhom.

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

It-trattament għandu jiġi interrott f'pazjenti li jiddahħlu l-isptar għal proċeduri maġġuri tal-kirurgija jew mard mediku akut serju. Huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ketones f'dawn il-pazjenti. Il-kejl tal-livelli tal-ketone tad-demm huwa ppreferut mill-awrina. Trattament b'Segluromet jista' jerġa' 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-ketoačidozi.

Pazjenti li jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' DKA jinkludu pazjenti b'riserva baxxa ta' funzjoni taċ-ċelluli beta (eż., pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'peptide C baxx jew dijabete awtoimmuni latenti fl-adulti (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) jew pazjenti bi storja ta' pankreatite), pazjenti b'kondizzjonijiet li jwasslu għal teħid ristrett ta' ikel jew deidratazzjoni severa, pazjenti li jitnaqqasulhom id-doži tal-insulina u pazjenti b'żieda fil-ħtieġa tal-insulina minħabba mard mediku akut, operazzjoni jew abbuż tal-alkohol. Inhibituri ta' SGLT2 għandhom jintużaw b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

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

Is-sigurtà u l-effikaċċja 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 kliniči tissuġġerixxi li DKA sseħħ bi frekwenza komuni meta pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jiġu ttrattati b'inhibituri ta' SGLT2.

## Amputazzjonijiet fir-riġel

Fl-istudju VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin effIcacy and Safety, CardioVascular) dwar riżultati kardjovaskulari fit-tul, studju f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjovaskulari aterosklerotiku stabbilit, amputazzjonijiet mhux trawmatiċi fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) ġew irappurtati b'inċidenza 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-plaċebo. Ir-rati ta' avvenimenti ta' amputazzjonijiet fir-riġel kienu ta' 0.75 u 0.96 versus 0.74 avveniment għal kull 100 sena ta' trattament ta' pazjent għal ertugliflozin 5 mg u ertugliflozin 15-il mg versus plaċebo, rispettivament. Ĝiet osservata wkoll żieda fil-każijiet ta' amputazzjoni fir-riġel (l-aktar ta' saba' tas-sieq) fi studji kliniči fit-tul ta' dijabete mellitus tat-tip 2 b'inhibituri ta' SGLT2. Mhux magħruf jekk dan jikkostitwixx effett ta' klassi. Huwa importanti li pazjenti bid-dijabete jingħatalhom parir dwar il-kura ta' rutina preventiva tas-saqajn.

## Ipogliċemija b'użu flimkien mal-insulina u ma' sustanzi li jikkawżaw it-tnixxija tal-insulina

Ertugliflozin jista' jżid ir-riskju ta' ipogliċemija meta jintuża flimkien mal-insulina u/jew ma' sustanza li tikkawża t-tnixxija tal-insulina, li huma magħrufa li jikkawżaw l-ipogliċemija (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' ipogliċemija meta jintużaw flimkien ma' Segluromet (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

## Infezzjonijiet mikotici tal-ġenitali

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

## Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina

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

## Fasciitis nekrotika tal-perineum (kankrena ta' Fournier)

Kažijiet wara t-tqeħħid fis-suq ta' fasciitis nekrotika tal-perineum, (magħrufa wkoll bħala kankrena ta' Fournier), ġew irappurtati fpazjenti nisa u rġiel li kienu qed jeħdu inhibituri SGLT2. Dan huwa avveniment rari iżda serju u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja li jeħtieġ intervent kirurgiku urgħenti u trattament antibiotiku.

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

## Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' tnaqqis fil-volum u indeboliment tal-kliewi. Pazjenti li għandhom 65 sena u aktar li ġew ittrattati b'ertugliflozin kellhom incidenza ogħla ta' reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum meta mqabbla ma' pazjenti iż-ġgħar. 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 iż-ġgħar. Fl-istudju VERTIS CV dwar ir-riżultati kardjovaskulari fit-tul, is-sigurta u l-effikaċċja kienu simili għal pazjenti b'et-ṭa'

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-kliewi b'mod aktar frekwenti f'pazjenti anzjani.

### Insuffiċjenza tal-qalb

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

### Valutazzjonijiet tal-awrina fil-laboratorju

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

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

Il-monitoraġġ tal-kontroll gliċemiku b'analizi ta' 1,5-AG mhuwiex rakkomandat minħabba li l-kejl ta' 1,5-AG mhuwiex affidabbli għall-istima tal-kontroll gliċemiku f'pazjenti li jkunu qed jieħdu mediciċini li jkun fihom inibit ta' SGLT2. Għandhom jinużaw metodi alternattivi biex jiġi mmonitorjat il-kontroll gliċemiku.

### Deficjenza tal-Vitamina B<sub>12</sub>

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B<sub>12</sub> fis-serum. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B<sub>12</sub> jiżdied ma' żieda fid-doża ta' metformin, it-tul ta' żmien tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw deficjenza tal-vitamina B<sub>12</sub>. F'każ ta' suspect ta' deficjenza tal-vitamina B<sub>12</sub> (bħal anemija jew newropatija), il-livelli tal-vitamina B<sub>12</sub> fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ perjodiku tal-vitamina B<sub>12</sub> jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal deficjenza tal-vitamina B<sub>12</sub>. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tibqa' tkun tollerata u mhux kontraindikata u għandu jiġi provdut trattament korrettiv xieraq għad-deficjenza tal-vitamina B<sub>12</sub> skont il-linji gwida kliniči attwali.

### Sodium

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediciinali 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 ipogliċemija. Ertugliflozin jista' jżid ir-riskju ta' ipogliċemija 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-ipogliċemija meta jintużaw flimkien ma' Segluromet (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 4.8).

## Interazzjonijiet farmakokinetici

*Effetti ta' prodotti medicinali 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' doža waħda, jissuġgerixxu li l-farmakokinetika ta' ertugliflozin ma tinbidilx b'sitagliptin, metformin, glimepiride, jew simvastatin.

L-ghoti ta' hafna doži ta' rifampicin (induttur ta' uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase [UGT] u taċ-ċitokrom P450 [CYP]) inaqwas l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin (AUC) u l-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $C_{max}$ ) ta' ertugliflozin b'39% u 15%, rispettivament. Dan it-tnaqqis fl-esponenti mhuiwex meqjus rilevanti b'mod kliniku u għalhekk, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doža. M'huiwex 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, iż-żieda ż-żieda possibbli fl-esponenti għal ertugliflozin minħabba inibizzjoni ta' UGT mhijiex ikkunsidrata li tkun rilevanti b'mod kliniku.

*Effetti ta' ertugliflozin fuq il-farmakokinetika ta' prodotti medicinali oħra*

Studji dwar interazzjoni li saru f'voluntiera f'saħħithom jissuġġerixxu 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<sub>max</sub> ta' simvastatin, rispettivament, u żieda ta' 30% u 16% fl-AUC u s-C<sub>max</sub> tal-aċċidu ta' simvastatin, rispettivament. Il-mekkaniżmu għaż-żidiet iż-żgħar f'simvastatin u fl-aċċidu ta' simvastatin mhuiwex magħruf u ma jiġix permezz ta' inibizzjoni tal-polipeptides li jittrasportaw l-anjoni organici (OATP, *organic anion transporting polypeptides*) minn ertugliflozin. Dawn iż-żidiet mhumiex meqjusa li għandhom sinifikanza klinika.

## Metformin

### Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

#### *Alkoħol*

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

#### *Sustanzi ta' kuntrast jordinati*

Segluromet għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immaġni u m'għandux jerġa' jinbeda qabel mill-inqas 48 sieħha wara, bil-patt li l-funzjoni tal-kliewi tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Kombinazzjonijiet li jeħtieġ prekawzjonijiet ghall-użu

Xi prodotti medicinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi b'mod avvers, li jista' jżid ir-riskju ta' aċidoži lattika, eż., NSAIDs, inklużi 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-kliewi.

*Trasportaturi katjoniċi organici (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-kliewi u għalhekk iwasslu għal zieda fil-konċentrazzjoni ta' metformin minn-fil-plażma.
- Inibituri kemm ta' OCT1 kif ukoll ta' OCT2 (bħal crizotinib, olaparib) jistgħu jibdlu l-effikaċja u l-eliminazzjoni ta' metformin mill-kliewi.

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

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

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

##### Tqala

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

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

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

##### Treddiġħ

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 prezenti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ertugliflozin u metformin huma prezenti fil-ħalib ta' firien li jkunu qed ireddgħu. Ertugliflozin ikkawża effetti fil-frieh ta' firien li kienu qed ireddgħu.

Effetti medjati b'mod farmakoloġiku gew osservati f'firien żgħażaq ittrattati b'ertugliflozin (ara sezzjoni 5.3). Minħabba li l-maturazzjoni tal-kilwa tal-bniedem isseħħ in *utero* u matul l-ewwel sentejn tal-ħajja meta jista' jseħħ l-esponent mit-treddiġħ, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-tweliż/tfal żgħar. Segluromet m'għandux jintuża waqt it-treddiġħ.

##### 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-hila biex issuq u thaddem magni**

Segluromet m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar ir-riskju ta' ipogħiċċemija meta Segluromet jintuża flimkien mal-insulina jew ma' sustanza li tikkawża t-snixxja tal-insulina u dwar ir-riskju ogħla ta'

reazzjonijiet avversi marbuta ma' tnaqqis fil-volum, bħal ma huwa sturdament meta wieħed 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 għiet evalwata f'1 083 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 ittrattati għal 26 ġimgħa f'ġabrab ta' żewġ provi kkontrollati bil-plaċebo: ertugliflozin bħala terapija miżjudha ma' metformin u ertugliflozin bħala terapija miżjudha 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 deskrift hawn taħt 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 stabbiliti 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' zmien ta' esponiment ta' 2.9 snin.

###### *Ġabra ta' provi kkontrollati bil-plaċebo*

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

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

###### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati taħt huma kklassifikati skont il-frekwenza u l-klassi tas-sistemi u tal-organi (SOC, *system organ class*), f'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mniżzla 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 tittieħed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi minn provi kliniči kkontrollati bi plačebo u b'paragun attiv u minn esperjenza wara t-tqegħid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi Frekwenza	Reazzjoni avversa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina <sup>†,1</sup> Infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vagina u infezzjonijiet mikotici oħra fil-ġenitali tan-nisa*,†,1
Komuni	Kandida balanite u infezzjonijiet mikotici oħra tal-ġenitali fl-irġiel*,†,1
Mhux magħrufa	Fasciitis nekrotika tal-perineum (Kankrena ta' Fournier)*,b
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni	Ipogicemija*,†,1, Tnaqqis/deficjenza tal-vitamina B <sub>12</sub> *,2
Rari	DKA*,†,1
Rari ħafna	Aċidozi lattika*,2
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni	Disturb fit-togħma <sup>2</sup>
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni	Tnaqqis fil-volum*,†,1
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna	Sintomi gastrointestinali§,2
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Rari ħafna	Epatite <sup>2</sup> , Riżultat mhux normali ta' test tal-funzjoni tal-fwied <sup>2</sup>
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
Rari ħafna	Eritema <sup>2</sup> , Prurite <sup>2</sup> , Urtikarja <sup>2</sup>
Mhux magħruf	Raxx <sup>b,1</sup>
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
Komuni	Żieda fl-ġħamil tal-awrina <sup>¶,1</sup>
Mhux Komuni	Disurja <sup>1</sup> , Żieda ta' kreatinina fid-demm/Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni mill-glomeruli <sup>†,1</sup>
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</b>	
Komuni	Prurite fil-vulva u fil-vagina <sup>1</sup>
<b>Disturbi ġeneralji u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
Komuni	Għatx <sup>#,1</sup>
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Komuni	Lipidi mibdulafis-serum <sup>¶,1</sup> , Żieda fl-emoglobin <sup>§,1</sup> , Żieda ta' BUN <sup>a,1</sup>

<sup>1</sup> Reazzjoni avversa b'ertugliflozin.

<sup>2</sup> Reazzjoni avversa b'metformin.

\* Ara sejjoni 4.4.

- <sup>†</sup> Ara s-sottosezzjonijiet taht għal informazzjoni addizzjonal.
- <sup>§</sup> Sintomi gastrointestinali bħal nawsja, rimettar, dijarea, u ġigħ fl-addome u telf t'aptit iseħħu l-aktar frekwenzi waqt il-bidu tat-terapija u fil-biċċa l-kbira tal-każijiet jgħaddu b'mod spontanju.
- <sup>¶</sup> Tinkludi: pollakjurja, urġenza biex tagħmel l-awrina, polijurja, żieda fl-ammont tal-awrina li tagħmel, u awrina bil-lejl.
- <sup>#</sup> Jinkludi: għatx u polidipsja.
- <sup>¶</sup> Bidliet percentwali medji mil-linja baži għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus plačebo, 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 percentwali medjani mil-linja baži għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg versus plačebo, rispettivament, kienu trigliceridi -3.9% u -1.7% versus 4.5%.
- <sup>§</sup> Il-proporzjon ta' individwi li kellhom mill-inqas żieda waħda fl-emoglobin > 2.0 g/dL kien ogħla fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg u 15-il mg (4.7% u 4.1%, rispettivament) meta mqabbla mal-grupp tal-plačebo (0.6%).
- <sup>a</sup> Il-proporzjon ta' individwi li kellhom kwalunkwe okkorrenza ta' żieda  $\geq 50\%$  fil-valuri tan-nitrogen tal-urea fid-dem (BUN, *blood urea nitrogen*) u valuri  $>\text{ULN}$  kienu numerikament ogħla fil-grupp ta' ertugliflozin 5 mg u ogħla fil-grupp ta' 15-il mg (7.9% u 9.8%, rispettivament) relativi għall-grupp tal-plačebo (5.1%).
- <sup>b</sup> Ir-reazzjonijiet avversi gew 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-plačebo, l-inċidenza ta' avvenimenti avversi relatati mat-tnaqqis fil-volum (deidratazzjoni, sturdament meta wieħed 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-plačebo. Fl-analiżi tas-sottogruppi fil-ġabra akbar ta' studji ta' fażi 3, individwi b'eGFR  $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ , individwi b'età  $\geq 65$  sena u individwi fuq id-djureti ġiell kellhom inċidenza ogħla ta' tnaqqis fil-volum fil-gruppi ta' ertugliflozin meta mqabbla mal-grupp ta' paragun (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). F'individwi b'eGFR  $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ , l-inċidenza kienet 5.1%, 2.6%, u 0.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u fil-grupp ta' paragun u għal individwi b'eGFR 45 sa  $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ , l-inċidenza kienet 6.4%, 3.7%, u 0% rispettivament.

##### *Ipogliċemija*

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

Meta ertugliflozin żdied ma' metformin u tqabbel ma' sulphonylurea, l-inċidenza tal-ipogliċemija 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' ipogliċemija dokumentata kienu ta' 39.4%, 38.9% u 37.5% għal ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u plačebo, rispettivament. Meta ertugliflozin żdied ma' sulphonylurea, l-inċidenzi ta' ipogliċemija 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 plaċebo, rispettivament.

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

#### *Ketoacidozi tad-dijabete*

F'VERTIS CV, ketoacidozi ġiet identifikata f'19-il pazjent (0.3%) ittrattat b'ertugliflozin u f'2 pazjenti (0.1%) trattati bil-plaċebo. F'7 provi kliniči oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' žvilupp ta' ertugliflozin, ketoacidozi 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 generalment kienu temporanji waqt trattament kontinwu. Pazjenti li kellhom indeboliment moderat tal-kliewi fil-linja baži kellhom bidliet medji akbar li ma marrux lura għal-linja baži f'Gimħa 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'Gimħa 6, -2.7, -3.8 u -0.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> fil-gruppi ta' ertugliflozin 5 mg, ta' ertugliflozin 15-il mg u tal-plaċebo, rispettivament) segwit minn ritorn lejn il-linja baži. It-tkomplija tat-trattment fit-tul b'ertugliflozin kienet assoċjata ma' tnaqqis aktar bil-mod fl-eGFR meta mqabel mal-plaċebo (sa ġimħa 260).

F'VERTIS CV, l-inċidenzi ta' reazzjonijiet avversi marbuta mal-kliewi (eż., hsara 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 plaċebo 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 plaċebo rispettivament f'pazjenti b'eGFR minn 30 sa anqas minn 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

#### *Infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali*

Fil-ġabra ta' tliet provi kliniči kontrollati bil-plaċebo, infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali tan-nisa (eż., kandidjas fil-ġenitali, infezzjoni bil-fungu fil-ġenitali, infezzjoni fil-vagina, vulvite, kandidjas fil-vulva u fil-vaġina, infezzjoni mikotika fil-vulva u fil-vaġina, vulvovaġinita) seħħew f'9.1%, 12%, u 3% tan-nisa ttrattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, u plaċebo, rispettivament. Fin-nisa t-twaqqif minħabba infezzjonijiet mikotici fil-ġenitali seħħ f'0.6% u 0% tal-pazjenti ttrattati b'ertugliflozin u plaċebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

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

#### *Infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina*

F'VERTIS CV, infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina seħħew fi 12.2%, 12% u 10.2% tal-pazjenti trattati b'ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg u plaċebo, 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 plaċebo, rispettivament.

F'7 provi kliniči oħra ta' fażi 3 fil-programm ta' žvilupp 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 kienet ħief jew moderati, u ma kienet rrappurtati l-ebda każijiet serji.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanc bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

F'każ ta' doża eċċessiva b'Segluromet, uža l-miżuri ta' sostenn tas-soltu, (eż., neħħi l-materjal mhux assorbit mill-passaġġ gastrointestinali, uža 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-ħalq sa 300 mg u hafna doži sa 100 mg kuljum għal ġimaghtejn. Ma ġiet identifikata l-ebda possibiltà ta' sintomi u sinjali akuti ta' doża eċċessiva. It-tnejħija ta' ertugliflozin permezz tal-emodijalisi ma ġietx studjata.

#### Metformin

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

### **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI**

#### **5.1 Proprietajiet farmakodinamici**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw fid-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini li jbaxxu l-glucose fid-demm li jittieħdu mill-ħalq, Kodiċi ATC: A10BD23.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

#### Ertugliflozin

SGLT2 huwa t-trasportatur predominant responsabbi għall-assorbiment mill-ġdid tal-glucose mill-filtrat tal-glomeruli lura għal-ġoċċ-ċirkolazzjoni. Ertugliflozin huwa inibitura potent, selettiv, u riversibbli ta' SGLT2. Billi jinibixxi SGLT2, ertugliflozin inaqqa l-assorbiment mill-ġdid mill-kliewi tal-glucose ifffiltrat u jbaxxi l-punt li fih il-kliewi jirreagixxu għall-glucose, u b'hekk iżid it-tnejħija tal-glucose mal-awrina.

#### Metformin

Metformin huwa sustanza kontra l-ipergličemija li jtejjeb it-tolleranza għall-glucose f' pazjenti b'dijabete tat-tip 2, billi jbaxxi kemm il-glucose tal-baži kif ukoll dak ta' wara l-ikel fil-plažma. Il-mekkaniżmi farmakologiċi ta' azzjoni tiegħu huma differenti minn dawk ta' klassijiet oħra ta' sustanzi mill-ħalq kontra l-ipergličemija. Metformin inaqqsas il-produzzjoni tal-glucose fil-fwied, inaqqsas 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 ipogličemija 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-plažma matul il-jum jistgħu fil-fatt jonqsu.

### **Effetti farmakodinamici**

#### *Ertugliflozin*

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

Żidet li jiddependu mid-doża fl-ammont ta' glucose li jitneħħha fl-awrina gew osservati f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2 wara għot i ta' doži waħdiet u ta' ħafna doži ta' ertugliflozin. Immuḍellar 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 jipprovd 87% u 96% tal-inibizzjoni massima, rispettivament.

#### **Effikaċċja klinika u sigurtà**

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

#### **Kontroll gliċemiku**

L-effikaċċja gliċemika u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin gew studjati f'4 studji kliniči, ta' faži 3, b'ħafna čentri, arbitrarji, ikkontrollati bil-plačebo u b'sustanza attiva ta' paragun fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jaflu 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'  $\geq 65$  sena u 0.6% sa 3.8% kellhom età ta'  $\geq 75$  sena.

#### *Ertugliflozin bħala terapija miżjudha 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 ġimġha, arbitrarju, b'ħafna čentri, ikkontrollat bil-plačebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jaflu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew plačebo darba kuljum flimkien mat-tkompliha tat-terapija fl-isfond b'metformin (ara Tabella 2).

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

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

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

† Medji tal-least squares aġġustati għall-hin, għall-prodott mediciinali antiipergliċemiku preċedenti, għall-eGFR fil-linja baži, 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 terapiji miżjudha flimkien ma' metformin*  
 Total ta' 1 233 pazjent b'dijabete tat-tip 2 ipparteċipaw fi studju ta' 26 ġimħa, 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-effikaċċa u s-sigurtà ta' ertugliflozin 5 mg jew 15-il mg flimkien ma' sitagliptin 100 mg imqabbel mal-komponenti individwali. Pazjenti b'dijabete tat-tip 2 li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'monoterapija ta' metformin ( $\geq 1\,500\text{ mg/jum}$ ) intaghżlu b'mod arbitrarju għal wieħed minn ħames grupp 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-tkompliha tat-terapija fl-isfond b'metformin (ara Tabella 3).

**Tabella 3: Riżultati f'ġimħa 26 minn studju dwar fatturi b'ertugliflozin u sitagliptin bħala terapiji miżjud flimkien ma' metformin imqabbla mal-komponenti individwali waħedhom\***

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

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

† Medji tal-least squares aġġustati għall-ħin, għall-eGFR fil-linja baži 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 logistika bl-użu ta' imputazzjoni multipla għal valuri neqsin tad-data).

#### *Ertugliflozin bħala terapija miżjud 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 ġimħa, arbitraju b'hafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, biex jevalwa l-effikaċċja u s-sigurtà ta' ertugliflozin. Il-pazjenti ntagħżlu b'mod arbitrarju biex jirċievu ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew plaċebo darba kuljum flimkien mat-tkomplija tat-terapija fl-isfond b'metformin u sitagliptin (ara Tabella 4).

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

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

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

<sup>†</sup> Medji tal-least squares aġġustati għall-ħin, għall-prodotti medicinali antiiperġliċemici precedenti, għall-eGFR fil-linja baži u l-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

<sup>‡</sup> p≤ 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

<sup>§</sup> 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 ġimħa, arbitrarju, b'hafna 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 ( $\geq 1\,500$  mg/jum), intaghżlu b'mod arbitrarju biex jingħataw ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15-il mg, jew glimepiride darba kuljum flimkien mat-tkompliha tat-terapija fl-isfond b'metformin. Glimepiride inbeda bid-doża ta' 1 mg/jum u żid 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 immaniġġata l-ipogliċemija. Id-doża medja ta' kuljum ta' glimepiride kienet 3 mg (ara Tabella 5).

**Tabella 5: Riżultati f'ġimħa 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
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Linja baži (medja)	7.8	7.8	7.8
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS <sup>†</sup> )	-0.6	-0.6	-0.7
Differenza minn glimepiride (medja tal-LS <sup>†</sup> , CI ta' 95%)	0.2 (0.1, 0.3)	0.1 <sup>‡</sup> (-0.0, 0.2)	
<b>Pazjenti [N (%)] b'HbA1c &lt; 7%</b>	154 (34.4)	167 (38.0)	190 (43.5)
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>N = 448</b>	<b>N = 440</b>	<b>N = 437</b>
Linja baži (medja)	87.9	85.6	86.8
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS <sup>†</sup> )	-3.0	-3.4	0.9
Differenza minn glimepiride (medja tal-LS <sup>†</sup> , CI ta' 95%)	-3.9 (-4.4, -3.4)	-4.3 <sup>§</sup> (-4.8, -3.8)	

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

<sup>†</sup> Medji tal-least squares aġġustati ghall-hin, ghall-prodotti medicinali antiiperġliċemici precedenti, ghall-eGFR fil-linja baži u l-interazzjoni tal-ħin skont it-trattament.

<sup>‡</sup> In-nuqqas ta' inferoritā 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%.

<sup>§</sup> p<0.001 imqabel ma' glimepiride.

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

**Tabella 6: Riżultati f'ġimħa 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	Plaċebo
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Linja baži (medja)	8.4	8.4	8.4
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS <sup>†</sup> )	-0.8	-0.8	-0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS <sup>†</sup> u CI ta' 95%)	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.7, -0.4)	-0.6 <sup>‡</sup> (-0.8, -0.5)	
<b>Pazjenti [N (%)] b'HbA1c &lt; 7%</b>	72 (20.7) <sup>§</sup>	78 (21.1) <sup>§</sup>	37 (10.7)
<b>Piż tal-ġisem (kg)</b>	<b>N = 348</b>	<b>N = 370</b>	<b>N = 347</b>
Linja baži (medja)	93.8	92.1	93.3
Bidla mil-linja baži (medja tal-LS <sup>†</sup> )	-1.9	-2.1	-0.2
Differenza mill-plaċebo (medja tal-LS <sup>†</sup> , CI ta' 95%)	-1.6 <sup>‡</sup> (-2.1, -1.1)	-1.9 <sup>‡</sup> (-2.4, -1.4)	

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

element varjabbbli tar-riżultat.

<sup>†</sup> Medji tal-*least squares* aġġustati għall-hin, għall-eGFR fil-linja baži u għall-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

<sup>‡</sup> p< 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

<sup>§</sup> 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*).

### *Ertugliflozin bħala terapija kombinata miżjud flimkien ma' metformin u sulphonylurea*

F'sottostudju għiċemiku ta' VERTIS CV b'għażla arbitrarja, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, b'ħafna ċentri, ikkontrollat bi plaċebo ta' 18-il ġimgħa, total ta' 330 pazjent b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardjavaskulari aterosklerotiku stabbilit b'kontroll għiċemiku 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: Riżultati f'ġimha 18 minn studju ta' ertugliflozin miżjud flimkien ma' metformin u sulphonylurea f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-tip 2\***

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

\* N jinkludi l-pazjenti kollha magħżula b'mod arbitrarju, trattati li kellhom mill-inqas kejл wieħed tal-element varjabbbli tar-riżultat.

<sup>†</sup> Medji tal-*least squares* aġġustati għall-hin, għall-eGFR fil-linja baži u għall-interazzjoni tal-hin skont it-trattament.

<sup>‡</sup> p< 0.001 imqabbel mal-plaċebo.

<sup>§</sup> 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*).

### *Glucose fi stat ta' sawm fil-plažma*

Fi tliet studji kkontrollati bil-plaċebo, ertugliflozin wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku fil-glucose fil-plažma fi stat ta' sawm (FPG, *fasting plasma glucose*). Għal ertugliflozin 5 mg u 15-il mg, rispettivament, it-taqqis 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 ≥ 9% fil-linja baži*

Fl-istudju ta' ertugliflozin flimkien ma' metformin f'pazjenti b'HbA1c minn 7-10.5% fil-linja baži, it-naqqis fl-HbA1c ikkoreġut mill-plaċebo għas-sottogrupp ta' pazjenti fl-istudju b'HbA1c  $\geq 9\%$  fil-linja baži 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 baži, fost is-sottogrupp ta' pazjenti b'linja baži 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-demm*

Bħala terapija miżjudha ma' metformin, ertugliflozin 5 mg u 15-il mg wassal għal tnaqqis sinifikanti b'mod statistiku kkoreġut bil-plaċebo fil-pressjoni sistolika tad-demm (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 plāċebo 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 baži 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 baži 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-etiċċità, mir-reġjun ġeografiku, mill-indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*) fil-linja baži, mill-HbA1c fil-linja baži u mit-tul ta' żmien b'dijabete tat-tip 2.

### Riżultati kardiovaskulari

L-effett ta' ertugliflozin fuq ir-riskju kardiovaskulari f'pazjenti adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 u mard kardiovaskulari 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 plāċebo, immexxija minn avvenimenti. L-istudju qabbel ir-riskju li wieħed jesperjenza avveniment avvers kardiovaskulari serju (MACE - *major adverse cardiovascular event*) bejn ertugliflozin u plāċebo meta dawn żdiedu u ġew użati flimkien ma' trattamenti ta' kura standard għad-dijabete u l-mard kardiovaskulari aterosklerotiku.

Total ta' 8 246 pazjent intagħiż lu b'mod arbitrarju (plāċebo 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 baži l-pazjenti kollha tal-istudju kellhom dijabete mellitus tat-tip 2 mhix ikkontrollata b'mod adegwat (HbA1c aktar minn jew ugwali għal 7%). It-tul ta' żmien medju bid-dijabete mellitus tat-tip 2 kien ta' 13-il sena, il-medja ta' HbA1c fil-linja baži kienet ta' 8.2% u l-medja ta' eGFR kienet ta' 76 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Fil-linja baži, l-pazjenti ġew trattati bi prodott mediċinali wieħed (32%) jew aktar (67%) kontra d-dijabete inkluż metformin (76%), insulina (47%), sulphonylureas (41%), inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (11%) u agonisti tar-riċetturi ta' peptide-1 li tixbah lill-glucose (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) (3%).

Fil-linja baži kważi l-pazjenti kollha (99%) kellhom mard kardiovaskulari 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 kardiovaskulari, infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali, jew puplesija mhux fatali).

Ertugliflozin wera nuqqas ta' inferiorità versus plāċebo għal MACE (ara Tabella 8). Ir-riżultati għad-dozzi 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 plaċebo (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\***

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

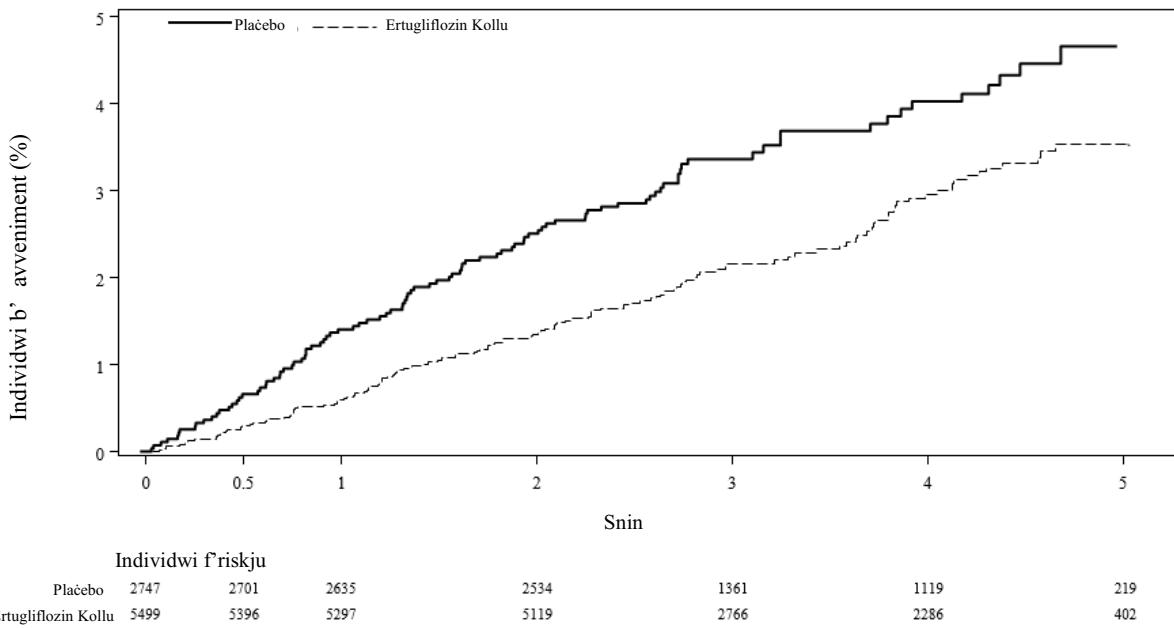
\* Sett ta' analizi bl-intenzjoni li jiġu trattati.

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

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

# Ma ġiex evalwat għal sinifikat statistiku minħabba li ma kienx parti mill-proċedura ta' t-testjar sekwenzjali spċificata minn qabel.

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



### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini irrinunzjat ghall-obbligu li jiġu ppreżentati 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-għoti flimkien ta' doži korrispondenti ta' pilloli ta' ertugliflozin u metformin.

### Ertugliflozin

#### Introduzzjoni generali

Il-farmakokinetika ta' ertugliflozin tixxiebah f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'dijabete tat-tip 2. Il-medja tal-AUC u tas-C<sub>max</sub> fil-plażma fi stat fiss kien 398 ng·siegha/mL u 81 ng/mL, rispettivament, bi trattament b'5 mg ertugliflozin darba kuljum, u 1 193 ng·siegha/mL u 268 ng/mL, rispettivament, bi trattament bi 15-il mg ertugliflozin darba kuljum. L-istat fiss intlaħaq wara 4 sa 6 ijiem ta' għoti ta' doža ta' ertugliflozin darba kuljum. Ertugliflozin ma jurix farmakokinetika li tiddependi mill-hin u jakkumula fil-plażma sa 10-40% wara għoti ta' ħafna doži.

### Assorbiment

Wara għoti ta' doža waħda ta' 5 mg u 15-il mg ta' ertugliflozin mill-ħalq, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma (ħin medjan għall-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma [T<sub>max</sub>]) siegħa wara d-doža f'kundizzjonijiet ta' sawm. Is-C<sub>max</sub> u l-AUC ta' ertugliflozin fil-plażma jiżidiedu b'mod fi proporzjon mad-doža wara doži waħdiet minn 0.5 mg sa 300 mg u wara ħafna doži minn 1 mg sa 100 mg. Il-bijodisponibiltà assoluta ta' ertugliflozin mill-ħalq wara għoti ta' doža ta' 15-il mg hija madwar 100%.

L-ġħoti ta' ertugliflozin ma' ikla b'ammont għoli ta' xaħam u ta' kaloriji jnaqqas is-C<sub>max</sub> ta' ertugliflozin b'29% u jtawwal it-T<sub>max</sub> b'siegha iżda ma jibdlix l-AUC meta mqabbel mal-istat ta' sawm. L-effett tal-ikel osservat fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin mhuwiex meqjus rilevanti

b'mod kliniku, u ertugliflozin jista' jingħata mal-ikel jew mingħajru. Fi provi kliniči ta' faži 3, ertugliflozin ingħata mingħajr ma tqies il-ħin tal-ikel.

L-effetti ta' ikla b'ammont għoli ta' xaħam fuq il-farmakokinetika ta' ertugliflozin u metformin meta jingħataw bhala pilloli Segluromet huma kumparabbli ma' dawk irrappurtati għall-pilloli individwali. L-ikel ma' kellu l-ebda effett ta' sinifikat fuq l-AUC<sub>inf</sub> ta' ertugliflozin jew metformin, iżda naqqas il-medja tas-C<sub>max</sub> ta' ertugliflozin b'madwar 41% u s-C<sub>max</sub> 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 doża fil-vini hija 86 L. L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plażma huwa 93.6% u huwa indipendent mill-konċentrazzjonijiet ta' ertugliflozin fil-plażma. L-irbit mal-proteini tal-plażma ma jinbidilx b'mod li għandu importanza f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' ertugliflozin fid-demm mal-plażma huwa 0.66.

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

### Bijotrasformazzjoni

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

### Eliminazzjoni

Il-medja tat-tneħħija sistemika mill-plażma wara doża ta' 100 µg fil-vini kienet 11-il L/siegħa. Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'funzjoni normali tal-kliewi kienet stmati li hija 17-il siegħa abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Wara l-ghoti ta' soluzzjoni ta' ertugliflozin [<sup>14</sup>C] mill-ħalq lil individwi f'sahħithom, madwar 41% u 50% tar-radjuattività marbuta mal-medicina ġiet eliminata fl-ippurgar u fl-awrina, rispettivament. 1.5% biss mid-doża mogħtija tneħħha bħala ertugliflozin mhux mibdul fl-awrina u 34% bħala ertugliflozin mhux mibdul fl-ippurgar, li x'aktarx huwa minħabba tneħħija tal-metaboliti glukuronidi mill-bila u idrolisi sussegwenti lill-medicina oriġinali.

### Popolazzjoniċi speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Fi studju farmakoloġiku kliniku ta' faži 1 f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 u indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi (skont kif iddeterminat mill-eGFR), wara għoti ta' doża waħda ta' 15-il mg ertugliflozin, il-medja taż-żieda fl-AUC ta' ertugliflozin kienet  $\leq 1.7$  drabi aktar meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. Dawn iż-żidiet fl-AUC ta' ertugliflozin mhumiex meqjusa bħala rilevanti b'mod kliniku. Ma kien hemm l-ebda differenzi ta' importanza klinika fil-valuri tas-C<sub>max</sub> ta' ertugliflozin fost il-gruppi differenti ta' funzjoni tal-kliewi. It-tneħħija tal-glucose mill-awrina f'24 siegħa naqset b'żieda fis-severità tal-indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4). L-irbit ta' ertugliflozin mal-proteini tal-plasma ma ġiex affettwat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Indeboliment moderat tal-fwied (abbaži tal-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh) ma wassalx għal żieda fl-esponenti għal ertugliflozin. L-AUC ta' ertugliflozin naqset b'madwar 13%, u s-C<sub>max</sub> naqset b'madwar 21% meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Dan it-tnaqqis fl-esponenti 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 affettaw f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

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

Abbaži ta' analizi 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 medicina u oħra

#### *Valutazzjoni in vitro ta' ertugliflozin*

Fi studji *in vitro*, ertugliflozin u l-glukuronidi ta' ertugliflozin la inibixxew u lanqas inattivaw CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6, jew 3A4, u ma induċewx CYPs 1A2, 2B6, jew 3A4. Ertugliflozin u l-glukuronidi ta' ertugliflozin ma inibixxewx l-attività ta' UGTs 1A6, 1A9 jew 2B7 *in vitro*.

Ertugliflozin kien inibitur dghajjef ta' UGTs 1A1 u 1A4 *in vitro* f'konċentrazzjonijiet oħla li mhumiex rilevanti b'mod kliniku. Il-glukuronidi ta' ertugliflozin ma kellhom l-ebda effett fuq dawn l-isoformi. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti medicinali mogħtija flimkien miegħu li jiġi eliminati minn dawn l-enzimi.

Ertugliflozin jew il-glukuronidi ta' ertugliflozin ma jinibixx b'mod sinifikanti lit-trasportaturi P-gp, OCT2, OAT1, jew OAT3 jew lill-polypeptides trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3 f'konċentrazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku *in vitro*. Globalment, ertugliflozin mhux probabbli li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti medicinali 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' doži 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-doži jiżdiedu, li huwa minħabba tnaqqis fl-assorbiment aktar milli bidla fl-eliminazzjoni. Bid-doži u l-iskedi tad-doži kliniči tas-soltu ta' pilloli metformin hydrochloride, il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss ta' metformin fil-plažma jintlaħqu fi żmien 24-48 siegħa u b'mod ġenerali jkunu <1 µg/mL. Waqt provi kliniči kkontrollati ta' metformin, l-oħla livelli ta' metformin fil-plažma ma qabżux il-5 µg/mL, anke bl-oħla doži.

L-ikel inaqqas kemm metformin jiġi assorbit u jdewwem kemxejn l-assorbiment tiegħu, C<sub>max</sub> medja fil-plažma ta' madwar 40% inqas, AUC ta' 25% inqas, u titwil ta' 35 minuta ta' T<sub>max</sub> iseħħu 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 mhijex magħrufa.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni li jidher (V/F) ta' metformin wara doža waħda mill-ħalq ta' pilloli ta' metformin hydrochloride ta' 850 mg kellu medja ta'  $654 \pm 358$  L. Metformin jintrabat b'mod insinifikanti mal-proteini tal-plažma. Metformin jitqassam ġol-eritročiti.

## Bijotrasformazzjoni

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

## Eliminazzjoni

It-tnejħħija mill-kliewi hija madwar 3.5 drabi akbar mit-tnejħħija tal-kreatinina, li tindika li s-sekrezzjoni mit-tubuli hija r-rotta principali 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 specjali

### *Indeboliment tal-kliewi*

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

### *Indebliment tal-fwied*

Ma saru l-ebda studji farmakokinetici 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 farmakokinetici kkontrollati ta' metformin f'individwi anzjani f'saħħithom tissuġġerixxi li t-tnejħħija totali ta' metformin mill-plażma tonqos, il-*half-life* titwal, u s-C<sub>max</sub> tiżid, meta mqabbla ma' individwi żgħażaq 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 farmakokinetici ta' metformin ma varjawx b'mod sinifikanti bejn individwi normali u pazjenti b'diċċabete tat-tip 2 meta ġew analizzati skont is-sess tal-persuna. B'mod simili, fi studji kliniči kkontrollati f'pazjenti b'diċċabete tat-tip 2, l-effett antiiperġliċemiku ta' metformin kien kumparabbli fl-irġiel u fin-nisa.

Ma saru l-ebda studji dwar il-parametri farmakokinetici ta' metformin skont ir-razza. Fi studji kliniči kkontrollati ta' metformin f'pazjenti b'diċċabete tat-tip 2, l-effett antiiperġliċemiku 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 farmakologika, effett tossiku akut, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu specjali għall-bnedmin.

## Effett tossiku ġenerali

### Ertugliflozin

Studji dwar tossiċità minn għot i ta' doži ripetuti mill-ħalq saru fil-ġrieden, fil-firien, u fil-klieb sa 13, 26, u 39 ġimħa, rispettivament. Sinjal ta' tossiċità li kienu meqjusa avversi kienu ġeneralment osservati f'esponenti akbar minn jew ewkvalenti għal 77 darba aktar mill-esponenti għall-medċina mhux marbuta fil-bniedem (AUC) ) bid-doża massima rakkodata għall-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 15-il mg/jum. Il-biċċa l-kbira tat-tossiċità kienet konsistenti ma' farmakologija 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 jirriflettu żieda fil-metabolizmu tal-proteina, glukoneoġenesi u žbilanċ fl-elettroliti, u bidliet fl-awrina bħal poliurja, glukosurja, u kalċjurja. Bidliet mikroskopici marbuta ma' glukosurja u/jew kalċjurja osservati biss fl-animali gerriema kienu jinkludu twessiġħ tat-tubuli tal-kliewi, ipertrofija taż-żona glomerulosa fil-glandoli adrenali (firien), u żieda fl-ghadam

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

### Karċinoġenesi

#### Ertugliflozin

Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-ġurdien, ertugliflozin ingħata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'doži ta' 5, 15, u 40 mg/kg/jum. Ma kien hemm l-ebda sejbiet neoplastiči marbuta ma' ertugliflozin b'doži sa 40 mg/kg/jum (madwar 41 darba aktar mill-esponiment għall-mediċina mhux marbuta fil-bniedmin b'MRHD ta' 15-il mg/jum abbażi tal-AUC). Fl-istudju ta' sentejn ta' karċinoġeniċità fil-far, ertugliflozin ingħata mill-ħalq permezz ta' tubu għal ġol-istonku b'doži ta' 1.5, 5, u 15-il mg/kg/jum. Sejbiet neoplastiči marbuta ma' ertugliflozin kien jinkludu żieda fl-inċidenza ta' feokromocitoma beninna fil-medulla tal-glandoli adrenali fil-firien irġiel bid-doža 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-mediċina mhux marbuta fil-bniedem b'MRHD ta' 15-il mg/jum).

#### Metformin

Saru studji fit-tul dwar karċinoġeniċità fil-firien (tul ta' żmien tal-ġħoti tad-doži ta' 104 ġimġħat) u l-ġrieden (tul ta' żmien tal-ġħoti tad-doži ta' 91 ġimġħa) 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-doža massima ta' 2 000 mg rakkomandata kuljum fil-bniedem abbażi ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Ma nstabet 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 beninna tal-istroma tal-utru f'firien nisa trtrattati b'900 mg/kg/jum.

### Mutaġenesi

#### Ertugliflozin

Ertugliflozin ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku b'attivazzjoni metabolika jew mingħajrha fl-analizi tal-mutazzjoni bil-maqlub tal-mikrobi, fl-analizi ċitoġenika *in vitro* (limfoċiti umani), u fl-analizi tal-mikronukleju tal-ġurdien *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-ġurdien), jew fit-test ta' aberrazzjoni tal-kromosomi (limfoċiti umani). Riżultati fit-test tal-mikronukleju tal-ġurdien *in vivo* kien negattivi wkoll.

### Tossikologija riproduttiva

#### Ertugliflozin

Fl-istudju dwar il-fertilità u l-iżvilupp tal-embriju fil-far, firien irġiel u nisa nghataw 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-mediċina mhux marbuta fil-bniedem b'MRHD ta' 15-il mg/jum abbażi ta' tqabbil tal-AUC). Ertugliflozin ma affettwax b'mod avvers riżultati ta' žvilupp fil-firien u fil-fniek b' esponiment tal-omm li kienu 239 u 1 069 darba, rispettivament, aktar mill-esponiment tal-bniedem bid-doža klinika massima ta' 15-il mg/jum, abbażi tal-AUC. B'doža tossika

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

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

Meta ertugliflozin ingħata lill-firien żgħażaq mill-21 jum ta' wara t-twelid (PND, *postnatal day*) sad-90 PND, li huwa perjodu ta' žvilupp tal-kliewi li jaqbel ma' tard fit-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala tal-bniedem, dehru zieda fil-piżi tal-kliewi, twessiġħi tal-pelvi u tat-tubuli tal-kliewi, u mineralizzazzjoni tat-tubuli tal-kliewi b'esponent 13-il darba aktar mid-doża klinika massima ta' 15-il mg/jum, abbaži tal-AUC. Effetti fuq l-ghadam (tul iqsar tal-femur, zieda fl-ghadam trabekulari fil-femur) kif ukoll effetti ta' ttardjar tal-pubertà gew osservati b'esponent ta' 817-il darba aktar mill-MRHD ta' 15-il mg/jum abbaži tal-AUC. L-effetti fuq il-kliewi u l-ghadam 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 nghata b'dozi għoljin sa 600 mg/kg/jum, li huma madwar tliet darbiet aktar mill-ogħla doża rakkomandata kuljum fil-bniedem abbaži ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem. Metformin ma affettwax b'mod avvers ir-riżultati tal-iżvilupp meta nghata lill-firien u lill-fniek b'dozi sa 600 mg/kg/jum. Dan jirrapreżenta esponent ta' madwar darbtejn u 6 darbiet aktar mid-doża umana rakkomandata ta' 2 000 mg abbaži ta' tqabbil tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem għall-firien u l-fniek, rispettivament. Id-determinazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-fetu uriet li l-plaċċenta twaqqaf metformin b'mod parżjali.

## **6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Povidone K29-32 (E1201)  
Microcrystalline cellulose (E460)  
Crosovidone (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 miksijsa b'rita Segluromet 2.5 mg/1 000 mg u pilloli miksijsa 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 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali**

Sentejn

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

**6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih**

Folji tal-Alu/PVC/PA/Alu.

Pakketti ta' 14, 28, 56, 60, 168, 180 u 196 pillola miksijsa b'rita f'folji mingħajr sarbut toqob.

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

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

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligġijiet 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 miksijsa 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 Segluromet 2.5 mg/1 000 mg miksijsa 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 Segluromet 7.5 mg/850 mg miksijsa 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 Segluromet 7.5 mg/1 000 mg miksijsa 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/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23 ta' Marzu 2018

Data tal-ahħar tiġid: 09 ta' Novembru 2022

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali 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-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi 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-UŽU**

Prodott mediciinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAČI TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****Kartuna ta' Barra ta' Segluromet 2.5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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' EČCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**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

**TAGħrif li għandu jidher fuq il-pakkett ta' barra****KARTUNA TAN-NOFS SEGLUROMET 2.5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Segluromet 2.5 mg/850 mg pilloli mikṣija 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' EČCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

49 pillola mikṣija 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, 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. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Segluromet 2.5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew Fuq l-Istixxi**

**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-TQEKGħID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****Kartuna ta' Barra ta' Segluromet 2.5 mg/1 000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EČCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****KARTUNA TAN-NOFS SEGLUROMET 2.5 mg/1 000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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-pyroglutamic 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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

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

EU/1/18/1265/030

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Segluromet 2.5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGħrif 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**

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****Kartuna ta' Barra ta' Segluromet 7.5 mg/850 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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' EČCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

## **9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

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

## **12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**

## **15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

## **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 MEDIĆINALI**

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' ECĆIPJENTI****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 MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

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

EU/1/18/1265/031

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Segluromet 7.5 mg/850 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew Fuq l-Istixxi**

**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-TQEKGħID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****Kartuna ta' Barra ta' Segluromet 7.5 mg/1 000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EČCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA 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 MEDICINALI 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 MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI 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 ĜENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****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-BNIEDDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGħrif li Ghandu Jidher Fuq il-Pakkett ta' Barra****Kartuna Tan-Nofs Segluromet 7.5 mg/1 000 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

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-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

49 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN****10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

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

EU/1/18/1265/032

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSEFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA****15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Segluromet 7.5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D****18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGħrif Minimu li Ghandu Jidher Fuq il-Folji jew Fuq l-Istixxi**

**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-TQEKGħID FIS-SUQ**

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrab.
- Jekk ikkollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikkollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu Segluromet u għalxiex jintuża

#### X'inhu Segluromet

Segluromet fih żewġ sustanzi attivi, ertugliflozin u metformin. Kull wieħed jappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha “antidijabetici orali”. Dawn huma mediċini li jittieħdu mill-ħalq biex jittrattaw id-dijabete.

- Ertugliflozin jappartieni għall-grupp ta' mediċini msejħha inibituri tal-kotrasportatur 2 ta' sodium u glucose (SGLT2, *sodium u glucose co-transporter-2*).
- Metformin jappartieni għall-grupp ta' mediċini msejħha 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 tieħu kemm ertugliflozin kif ukoll metformin bħala pilloli separati.
- Segluromet jista' jintuża waħdu jew ma' xi mediċini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm.
- Inti trid tkompli ssegwi l-pjan tad-dieta u l-eżerċizzju tiegħek waqt li tkun qed tieħu Segluromet.

#### Kif jaħdem Segluromet

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

#### X'inihi dijabete tat-tip 2?

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

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Segluromet

### Tiħux Segluromet

- jekk inti allerġiku għal ertugliflozin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi mnaqqsas b'mod sever jew teħtieg id-dijalisi.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, pereżempju b'ipergħiġemja severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħażżeen fil-piż, aċidozi lattika (ara “Riskju ta’ aċidozi lattika” hawn taħt) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kondizzjoni fejn sustanzi msejħha ‘korpi ta’ keton’ jakkumulaw fid-demm u li tista’ twassal għal prekoma tad-dijabete. Sintomi jinkludu wġiġi fl-istonku, teħid ta’ nifs mgħażżeen u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħha ta’ frott mhux tas-soltu.
- jekk għandek infel-żejja severa jew inti deidratat/a.
- jekk dan l-ahħar kellek attakk tal-qalb jew għandek problemi severi taċ-ċirkulazzjoni, bħalma huma ‘xokk’ jew diffikultà biex tieħu n-nifs.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk tixrob ammonti kbar ta’ alkohol, jew b'mod regolari jew xi drabi (jekk jogħġibok ara s-sezzjoni “Segluromet mal-alkohol”).

Tiħux Segluromet jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ġert, kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Segluromet.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Riskju ta’ aċidozi lattika

Segluromet jista’ jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna msejjah aċidozi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliewi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sewwa. Ir-riskju li tiżviluppa aċidozi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infel-żejja severa (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kondizzjoni medici li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta’ ossigeno mnaqqsas (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 tħalli minn marda li tintiret ġenetiċament li taffettwa l-mitokondrija (il-komponenti ġewwa c-ċelluli li jipproduċu l-enerġija) bħas-sindrome MELAS (Enċefalopatija Mitokondrijali, mijopatja, Aċidozi 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, kapaċitajiet konjittivi mnaqqsas, diffikultà b'movimenti tal-ġisem, sintomi li jindikaw ħsara fin-nervituri (eż., uġiġi 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’ fluwid tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponenti 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 wħud mis-sintomi ta’ aċidozi lattika, minħabba li din il-kondizzjoni tista’ twassal għal koma.**

Sintomi ta’ aċidozi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġi fl-istonku (uġiġi addominali)
- bugħawwieg fil-muskoli
- sensazzjoni generali li ma tiflahx flimkien ma’ għeja severa
- diffikultà biex tieħu n-nifs

- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsu
- Aċidozi lattika hija emerġenza medika u għandha tīgħi ttrattata fi sptar.

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-demm biex jara kemm qed jaħdmu sew il-kliewi.
- għandek jew kellek infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina.
- għandek jew kellek infezzjonijiet bil-ħmira fil-vagina jew fil-pene.
- għandek dijabete tat-tip 1. Segluromet m'għandux tintuża biex jittratta din il-kondizzjoni minħabba li jista' jżid ir-riskju ta' ketoacidozi tad-dijabete f'dawn il-pazjenti.
- tieħu medicini oħra tad-dijabete; huwa iżżejjed probabbli li inti jkollok zokkor baxx fid-demm b'ċerti medicini.
- tista' tkun f'riskju ta' deidratazzjoni (per eżempju, jekk inti qed tieħu medicini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina [dijuretiċi] ibaxxu l-pressjoni jew jekk inti għandek aktar minn 65 sena). Staqsi dwar modi kif tevita d-deidratazzjoni.
- jkollok telf malajr tal-piż, thossock imdardar/ra jew tirremetti, jkollok uġiġħ fl-istonku, għatx eċċessiv, teħid tan-nifs mgħaqġel u fil-fond, konfużjoni, xejra ta' ngħas jew għeja mhux normali, nifs b'riha ġelwa, togħma ġelwa jew togħma ta' metall f'ħalqek jew riha differenti fl-awrina jew fl-gharaq tiegħek, ikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar minnufih. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' "ketoacidozi tad-dijabete" – problema li jista' jkollok mid-dijabete minħabba żieda fil-livelli ta' "korpi tal-keton" fl-awrina jew fid-demm, li jidhru fit-testijiet. Ir-riskju li tiżviluppa ketoacidozi tad-dijabete jista' jiżdied b'sawm fit-tul, konsum eċċessiv ta' alkoħol, deidratazzjoni, tnaqqis f'daqqa fid-doża tal-insulina, jew żieda fil-ħtieġa tal-insulina minħabba operazzjoni serja jew mard serju.

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 taħlita ta' sintomi ta' wġiġħ, sensittività, ħmura, jew nefha tal-ġenitali jew taż-żona bejn il-ġenitali u l-anus flimkien ma' deni jew sensazzjoni li ma tiflaħx. Dawn is-sintomi jistgħu jkunu sinjal ta' infezzjoni rari iżda serja jew saħansitra ta' periklu għall-hajja, msejħha fasciitis nekrotika tal-perineum jew kankrena ta' Fournier li teqred it-tessut ta' taħt il-ġilda. Il-kankrena ta' Fournier trid tīgħi ttrattata immedjatament.

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

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

### **Zokkor fl-awrina**

Minħabba l-mod kif jaħdem Segluromet, l-awrina tiegħek se tagħti riżultat pozittiv għaż-żokkor (glucose) waqt li inti tkun fuq din il-medicina.

### **Tfal u adolexxenti**

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

## **Medicini oħra u Segluromet**

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

Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demm u tal-funzjoni tal-kliewi 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 tieħu medicini li jżidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretiċi).
- jekk inti qed tieħu medicini oħra li jbaxxu z-zokkor fid-demm tiegħek, bħal insulinina jew medicini oħra li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa.
- jekk inti qed tieħu medicini użati biex jittrattaw l-uġġigħ u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib).
- jekk inti qed tieħu certi medicini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II).
- jekk inti qed tieħu kortikosterojdi (użati biex jittrattaw varjetà ta' kundizzjonijiet, bħal infjammazzjoni severa fil-ġilda jew ażma).
- jekk inti qed tieħu agonisti tar-riċetturi beta-2 bħal salbutamol jew terbutaline (użati biex jittrattaw l-ażma).
- jekk inti qed tieħu medicini li jistgħu jibdlu l-ammont ta' metformin fid-demm tiegħek, speċjalment jekk għandek tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (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 tieħu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demm tiegħek, pereżempju, f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tieħu Segluromet qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Segluromet mill-ġdid.

## **Segluromet ma' alkoħol**

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tieħu Segluromet peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidoži 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-pari tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Mhux magħruf jekk Segluromet jistax jagħmel īxsara 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 tieħu din il-medicina. M'għandekx tuża Segluromet jekk qed treddha'.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Din il-medicina m'għandha l-ebda effett jew ffit li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, it-teħid ta' din il-medicina flimkien mal-insulina jew ma' medicini li jżidu r-rilaxx tal-insulina mill-frixa jista' jikkawża li l-livelli taz-zokkor fid-demm jitbaxxew wisq (ipogliċemija), li jista' jikkawża sintomi bħal roghda, għaraq, u bidla fil-vista, u jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Issux u tużax għodod jew magni jekk thossox stordut/a waqt li tkun qed tieħu Segluromet.

## **Segluromet fih sodium**

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

### **3. Kif għandek tieħu Segluromet**

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

#### **Kemm għandek tieħu**

- Id-doża rakkodata ta' Segluromet hija pillola waħda darbtejn kuljum.
- Id-doża ta' Segluromet li inti tieħu tiddependi mill-kondizzjoni tiegħek u l-ammont ta' ertugħiflozin u metformin meħtieġ biex jikkontrolla z-zokkor fid-demm tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jordnalek b'rċetta d-doża li hija tajba għalik. Tibdilx id-doża ġlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel dan.

#### **Kif tieħu din il-mediċina**

- Ibla' 1-pillola; jekk għandek diffikultajiet biex tibla', il-pillola tista titkisser jew titfarrak.
- Hu pillola waħda darbtejn kuljum. Ipprova īhudha fl-istess ħin kuljum; dan jgħinek tiftakar toħodha.
- Huwa aħjar li tieħu 1-pillola tiegħek ma' ikla. Dan inaqqas iċ-ċans li jkollok taqlib fl-istonku.
- Inti teħtieġ li tkompli ssegwi 1-pjan tal-ikel u tal-eżercizzu tiegħek waqt li tieħu Segluromet.

#### **Jekk tieħu Segluromet aktar milli suppost**

Jekk tieħu wisq Segluromet, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih.

#### **Jekk tinsa tieħu Segluromet**

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

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

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

#### **Jekk tieqaf tieħu Segluromet**

Tiqafx tieħu din il-mediċina mingħajr mal-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħidu jekk inti twaqqaf il-mediċina.

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

### **4. Effetti sekondarji possibbi**

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

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

#### **Aċidozi lattika (rari hafna, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10 000 persuna)**

Segluromet jista' jikkawża effett sekondarju rari hafna, iż-żda serju hafna imsejja ġi aċidozi lattika (ara sezzjoni “Twissijiet u prekawzjonijiet”). Jekk jiġi dan, inti trid tieqaf tieħu Segluromet u tikkuntattja tabib jew l-eqreb sptar immedjatament, minħabba li aċidozi lattika tista' twassal għal koma.

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

Dawn huma s-sinjal ta' ketoaċidozi tad-dijabete (ara wkoll is-sezzjoni “Twissijiet u prekawzjonijiet”):

- žieda fil-livelli ta' “korpi tal-keton” fl-awrina jew fid-demm tiegħek
- telf ta' piż f'daqqa

- thossok imdardar/ra jew tirremetti
- uġiġħ fl-istonku
- għatx eċċessiv
- teħid tan-nifs mgħażżeġ u fil-fond
- konfużjoni
- xejra ta' nħas jew għeja mhux tas-soltu
- nifs b'rīha ħelwa, toghma ħelwa jew toghma ta' metall f'halqek jew riħa differenti fl-awrina jew fl-għaraq tiegħek

Dan jista' jseħħi 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 tittieħed 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 sptar qrib minnufih.

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

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

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

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

Għalkemm mhux komuni, jekk ikollok id-denji 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:

- halq xott
- thossok stordut/a, itik mejt, jew thossok dghajjef/dghajfa, speċjalment meta tqum bilwieqfa ġass hażin

Huwa aktar probabbli li tiġi deidrat/a jekk inti:

- għandek problemi tal-kliewi
- tiehu medicieni li jżidu l-produzzjoni tal-awrina tiegħek (dijuretiċi) jew ibaxxu l-pressjoni
- għandek 65 sena jew aktar

#### **Zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija; komuni)**

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

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

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

- qalb thabbat tgħaqgħel

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

### **Effetti sekondarji oħra jinkludu:**

#### **Komuni hafna**

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

#### **Komuni**

- infezzjonijiet bil-ħmira fil-pene
- bidliet fl-ġħamil 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-demm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' urea fid-demm tiegħek
- testijiet tad-demm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' kolesterol totali u “hażin” (msejjah kolesterol b'lipoproteina ta' densità baxxa [LDL, *low density lipoprotein*] - tip ta' xaham fid-demm tiegħek)
- testijiet tad-demm jistgħu juru bidliet fl-ammont ta' ċelluli ħomor tad-demm fid-demm tiegħek (imsejha emoglobin)
- tnaqqis fil-livell jew livelli baxxi tal-vitamina B<sub>12</sub> fid-demm (is-sintomi jistgħu jinkludu għejja estrema, ilsien aħmar u juggħha (glossite), tnemnim (parestesija) jew ġilda pallida jew safra). Ittabib tiegħek jista' jirrangalek biex tagħmel xi testijiet biex tinstab il-kawża tas-sintomi tiegħek minħabba 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-demm jistgħu juru bidliet marbuta mal-funzjoni tal-kliewi (bħal ‘kreatinina’)

#### **Rari hafna**

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

#### **Mhux magħruf**

- raxx

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħżeen Segluromet**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħhaqx 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-ħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Segluromet

- Is-sustanzi attivi huma ertugliflozin u metformin.
  - Kull pillola mikṣija b'rita ta' Segluromet 2.5 mg/850 mg fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalent għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
  - Kull pillola mikṣija b'rita ta' Segluromet 2.5 mg/1 000 mg fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalent għal 2.5 mg ta' ertugliflozin, u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.
  - Kull pillola mikṣija b'rita ta' Segluromet 7.5 mg/850 mg fiha ertugliflozin L-pyroglutamic acid, ekwivalenti għal 7.5 mg ta' ertugliflozin, u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
  - Kull pillola mikṣija b'rita ta' Segluromet 7.5 mg/1 000 mg fiha ertugliflozin L-pyroglutamic 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 mikṣija b'rita (pilloli) Segluromet 2.5 mg/850 mg huma pilloli kannella fl-isfar, ovali, 18 x 10 mm, mikṣija b'rita, imnaqqxa b'“2.5/850” fuq naħha waħda u mingħajr marki fuq in-naħha l-oħra.
- Il-pilloli mikṣija b'rita (pilloli) Segluromet 2.5 mg/1 000 mg huma pilloli roža, ovali, 19.1 x 10.6 mm, mikṣija b'rita, imnaqqxa b'“2.5/1000” fuq naħha waħda u mingħajr marki fuq in-naħha l-oħra.
- Il-pilloli mikṣija b'rita (pilloli) Segluromet 7.5 mg/850 mg huma pilloli kannella skuri, ovali, 18 x 10 mm, mikṣija b'rita, imnaqqxa b'“7.5/850” fuq naħha waħda u mingħajr marki fuq in-naħha l-oħra.
- Il-pilloli mikṣija b'rita (pilloli) Segluromet 7.5 mg/1 000 mg huma pilloli ħomor, ovali, 19.1 x 10.6 mm, mikṣija b'rita, imnaqqxa b'“7.5/1000” fuq naħha waħda u mingħajr marki fuq in-naħha l-oħra.

Segluomet 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 mingħajr sarbut toqob u 30x1 pillola miksija b'rita f'folji mtaqbin b'sarbut toqob biex tinqata' doža waħda.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokal i-tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@msd.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: + 359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dproc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS

Tlf.: + 45 4482 4000

dkmail@msd.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH

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

medinfo@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel: +372 614 4200

dproc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Ε.Ε.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dproc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd\_info@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 2780 247

dproc\_lithuania@msd.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dproc\_belux@msd.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 888 5300

hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

medinfo.norway@msd.com

**Österreich**

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

Tel: +43 (0) 1 26 044

dproc\_austria@merck.com

**Polśka**

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@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)  
cyprus\_info@merck.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@merck.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**

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