

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Xelevia 25 mg pilloli miksija b'rita

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

Xelevia 50 mg pilloli miksija b'rita

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

Xelevia 100 mg pilloli miksija b'rita

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Xelevia 25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola tonda, roża miksija b'rita b'"221" fuq naħa waħda.

Xelevia 50 mg pilloli miksija b'rita

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

Xelevia 100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola tonda, *beige* miksija b'rita b'"227" fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

bħala monoterapija:

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

bħala terapija orali doppja f'kombinazzjoni ma':

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

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

bħala terapija orali tripla f'kombinazzjoni ma':

- sulphonylurea u metformin meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija b'dawn iż-żewġ prodotti mediċinali ma jipprovdux kontroll glikemiku adegwat.
- agonista PPAR $\gamma$  u metformin meta l-użu ta' agonista PPAR $\gamma$  ikun xieraq u meta d-dieta u l-eżerċizzju flimkien ma' terapija doppja ma' dawn il-prodotti mediċinali ma jipprovdux kontroll glikemiku adegwat.

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

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

### Pożoloġija

Id-doża hija 100 mg sitagliptin darba kuljum. Meta jintuża f'kombinazzjoni ma' metformin u/jew agonist PPAR $\gamma$ , id-doża ta' metformin u/jew l-agonist PPAR $\gamma$  għandu jinżamm, u Xelevia jingħata miegħu.

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

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

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliwi*

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

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

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

Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (GFR  $\geq 30$  sa  $< 45$  mL/min), id-doża ta' Xelevia hija 50 mg darba kuljum.

Għal pazjenti b'indeboliment qawwi tal-kliwi (GFR  $\geq 15$  sa  $< 30$  mL/min) jew b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju (ESRD – End Stage Renal Disease) (GFR  $< 15$  mL/min), inklużi dawk li jehtieġu dijaliżi tad-demmi jew dijaliżi mill-peritoneu, id-doża ta' Xelevia hija 25 mg darba kuljum. Il-kura tista' tingħata mingħajr ma jitqies il-ħin tad-dijaliżi.

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

#### *Indeboliment epatiku*

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

Madankollu, minhabba li sitagliptin jitneħha b' mod primarju mill-kliewi, indeboliment epatiku qawwi mhuxwix mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' sitagliptin.

#### Anzjani

M'hemmx għalfejn bidla fid-doża minhabba l-età.

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Xelevia jista' jittiehed mal-ikel kif ukoll mhux mal-ikel.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Ġenerali

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

#### Pankreatite akuta

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

#### Ipoglicemija meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali anti-iperglicimiċi oħrajn

Fi provi kliniċi ta' Xelevia bħala terapija waħedha u f'terapija flimkien ma' prodotti mediċinali li mhumiex magħrufin li jikkawżaw ipoglicemija (i.e. metformin u/jew agonist ta' PPAR $\gamma$ ), ir-rati ta' ipoglicemija li għew irrappurti b'sitagliptin kienu simili għar-rati f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo. Ipoglicemija għiet osservata meta sitagliptin intuża flimkien mal-insulina jew ma' sulphonylurea. Għalhekk, biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija, għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa ta' sulphonylurea jew insulina (ara sezzjoni 4.2).

#### Indeboliment renali

Sitagliptin jiġi eliminat mill-kliewi. Biex fil-plażma jinkisbu konċentrazzjonijiet ta' sitagliptin jixbhju li daww ta' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, huma rrakkomandati doži aktar baxxi f'pazjenti b'GFR < 45 mL/min, kif ukoll f'pazjenti b'ESRD li jeħtieġu dijalisi tad-demw jew dijalisi mill-peritoneu (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

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

#### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ġew irrapportati rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'sitagliptin. Dawn ir-reazzjonijiet jinkludu anafilassi, angjodema u kundizzjonijiet ta' ġilda li titqaxxar inkluż is-sindromu ta' Stevens-Johnson. Il-bidu ta' dawn ir-reazzjonijiet seħħ fl-ewwel 3 xhur wara l-bidu tat-trattament, b'xi rapporti jseħħu wara l-ewwel doża. Jekk ikun hemm suspett ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva, Xelevia għandu jitwaqqaf. Kawżi potenzjali oħrajn għall-episodju għandhom jiġu valutati, u għandu jinbada trattament alternattiv għad-dijabete.

### Pemfigojd bulluż

Wara t-tqeghid fis-suq kien hemm rapporti ta' pemfigojd bulluż f'pazjenti li kienu qed jieħdu inibituri ta' DPP-4 inkluż sitagliptin. Jekk ikun issuspettat pemfigojd bulluż, Xelevia għandu jitwaqqaf.

### Sodium

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

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

### Effetti ta' mediċini oħra fuq sitagliptin

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

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

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

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

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

### Effetti ta' sitagliptin fuq prodotti mediċinali oħra

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

Tagħrif *in vitro* jagħti x'jifhem li sitagliptin la jinibixxi u l-anqas jinduċi l-isoenzimi CYP450. Fi studji kliniċi, sitagliptin ma biddilx b'mod sinifikanti l-effetti farmakokinetiċi ta' metformin, glyburide, simvastatin, rosiglitazone, warfarin, jew kontraċettivi orali, u dan ipprova evidenza *in vivo* għal tendenza baxxa ta' interazzjonijiet ma' sustrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, jew trasportatur organiku katjoniku (OCT). Sitagliptin jista' jkun inibitur ħafif ta' p-glycoprotein *in vivo*.

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Tqala

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

### Treddigh

Mhux magħruf jekk sitagliptin jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bnedmin. Studji fuq l-annimali wrew li sitagliptin jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider. Xelevia m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

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

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Xelevia m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, waqt is-sewqan u l-użu ta' magni, wieħed għandu jqis li ġew irrappurtati sturdament u nġhas tqil.

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi serji inkluż pankreatite u reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Ipoglicemija kienet irrappurtata flimkien ma' sulphonylurea (4.7 %-13.8 %) u l-insulina (9.6 %) (ara sezzjoni 4.4).

### Reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

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

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

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
tromboċitopenija	Rari
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu risponsi anafilattiċi <sup>*,†</sup>	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
ipoglicemija <sup>†</sup>	Komuni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
uġiġħ ta' ras	Komuni
sturdament	Mhux komuni

Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
mard tal-interstizzju tal-pulmun *	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
stitikezza	Mhux komuni
rimettar *	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite akuta *,†,‡	Frekwenza mhux magħrufa
pankreatite emorragika u li tinnekrotizza fatali u mhux fatali *,†	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
prurite *	Mhux komuni
angjoedima *,†	Frekwenza mhux magħrufa
raxx *,†	Frekwenza mhux magħrufa
urtikarja *,†	Frekwenza mhux magħrufa
vaskulite kutanja *,†	Frekwenza mhux magħrufa
kondizzjonijiet ta' taqxir fil-ġilda inkluż is-sindrome ta' Stevens-Johnson *,†	Frekwenza mhux magħrufa
pemfigojd bl-infafet *	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
artralġja *	Frekwenza mhux magħrufa
mijalġja *	Frekwenza mhux magħrufa
uġiġh fid-dahar *	Frekwenza mhux magħrufa
artropatija *	Frekwenza mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>	
funzjoni tal-kliewi indebolita *	Frekwenza mhux magħrufa
insuffiċjenza akuta tal-kliewi *	Frekwenza mhux magħrufa

\*Reazzjonijiet avversi li ġew identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

† Ara sezzjoni 4.4.

‡ Ara l-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari hawn taht.

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Barra mill-esperjenzi avversi marbuta mal-medicina deskritti fuq, esperjenzi avversi li ġew irrappurtati mingħajr ma tqies jekk il-kawża tagħhom kinitx il-medicina u li seħhew f' mill-inqas 5 % u b' mod aktar komuni f' pazjenti kkurati b' sitagliptin kienu jinkludu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs u nażofaringite. Esperjenzi avversi addizzjonali rappurtati mingħajr ma tqies jekk il-kawża tagħhom kinitx il-medicina, li seħhew b' mod aktar frekwenti f' pazjenti kkurati b' sitagliptin (li ma laħqux il-livell ta' 5 %, iżda li seħhew b' incidenza ta' > 0.5 % oghla b' sitagliptin minn dik fil-grupp ta' kontroll) kienu jinkludu osteoartrite u uġiġh fid-dirġajn u fir-riglejn.

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

### Popolazzjoni pedjatrika

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

### *L-Istudju TECOS dwar Sigurtà Kardjovaskulari*

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

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

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

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

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

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

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Xelevia huwa membru ta' klassi ta' sustanzi anti-iperglicemiċi orali li jissejġu inibituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). It-titjib osservat fil-kontroll glicemiku b'dan il-prodott mediċinali jista' jiġi medjat billi jtkatru l-livelli tal-ormoni attivi ta' incretin. L-ormoni incretins, li jinkludu l-peptide-1 (GLP-1) li qisu glucagon, u l-polyptide insulinotropiku li jiddependi mill-glucose (GIP –



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

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

#### Effikaċja klinika u sigurtà

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

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

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

Ġie mfassal studju ta' 24 ġimgħa b'kontroll bi plaċebo biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' sitagliptin (100 mg darba kuljum) meta miżjud ma' glimepiride waħdu jew glimepiride flimkien ma' metformin. Iż-żieda ta' sitagliptin ma' glimepiride waħdu jew glimepiride ma' metformin wassal għal

titjib sinifikanti fil-parametri glikemiċi. Pazjenti kkurati bi sitagliptin kellhom zieda żgħira fil-piż tal-gisem meta mqabbla ma' dawk li hađu l-plaċebo.

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

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

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

**Tabella 2: Riżultati ta' HbA<sub>1c</sub> fi studji ta' monoterapija kkontrollata bi plaċebo u studji ta' terapija ta' kombinazzjoni \***

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

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

\* Il-Popolazzjoni tal-Pazjenti Kollha Trattati (analizi tal-intenzjoni biex isir trattament).

† L-inqas kwadri tfisser aġġustament għal status ta' terapija anti-iperglicemika preċedenti u valur tal-linja baži.

‡ p<0.001 meta mqabbel ma' placebo jew placebo + trattament ta' kombinazzjoni.

§ HbA<sub>1c</sub> (%) f'gimgha 18.

|| HbA<sub>1c</sub> (%) f'gimgha 24.

# HbA<sub>1c</sub> (%) f'gimgha 26.

¶ Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għall-użu tal-metformin fi Żjara 1 (iva/le), l-użu tal-insulina fi Żjara 1 (imhallta minn qabel vs. mhux imhallta minn qabel [taġixxi f'hin intermedju – jew taġixxi għal hin twil]), u valur tal-linja baži. Kura skont l-interazzjonijiet tal-istratum (użu tal-metformin u l-użu tal-insulina) ma kinitx sinifikanti (p > 0.10).

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

Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' sitagliptin 100 mg darba kuljum jew glipizide (sulphonylurea) f'pazjenti li ma kellhomx kontroll glicemiku tajjeb b'kura ta' metformin biss, sitagliptin kien simili għal glipizide biex inaqqas l-HbA<sub>1c</sub>. Id-doża medja ta' glipizide użata fil-grupp imqabbel kienet ta' 10 mg kuljum b'madwar 40 % tal-pazjenti li kienu jeħtieġu doża ta' glipizide ta' ≤ 5 mg kuljum għal kemm dam l-istudju. Madankollu, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' sitagliptin li waqfu minħabba nuqqas ta' effikaċja milli mill-grupp ta' glipizide. Pazjenti tttrattati b'sitagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja baži fil-piż tal-ġisem meta mqabbla ma' zieda fil-piż sinifikanti f'pazjenti mogħtija glipizide (-1.5 vs. +1.1 kg). F'dan l-istudju, il-proporzjon bejn il-proinsulina u l-insulina, li hu indikatur tal-effiċjenza tas-sinteżi u r-rilaxx tal-insulina, tjiieb b'kura b'sitagliptin u ddeterjora b'kura bi glipizide. L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp li kien qed jieħu sitagliptin (4.9 %) kienet inqas b'mod sinifikanti minn dik tal-grupp fuq glipizide (32.0 %).

Studju ta' 24 gimgha kkontrollat bi placebo li kien jinvolvi 660 pazjent ġie mfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' kif sitagliptin (100 mg darba kuljum) inaqqas il-bżonn tal-insulina meta jiżjed ma' insulin glargine flimkien ma' metformin (mill-inqas 1,500 mg) jew mingħajru waqt terapija aktar

intensa bl-insulina. L-HbA<sub>1c</sub> fil-linja baži kien ta' 8.74 % u d-doża tal-insulina fil-linja baži kienet ta' 37 IU/jum. Il-pazjenti ġew mgħallma biex jagħmlu titrazzjoni tad-doża tagħhom ta' insulin glargine abbaži tal-valuri taz-zokkor fid-demem waqt is-sawm miksuba minn titqib tas-saba'. F'Ġimgħa 24, iż-żieda fid-doża ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 19 IU/jum f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u 24 IU/jum f'pazjenti kkurati bi placebo. It-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> f'pazjenti kkurati b'sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) kien ta' -1.31 % meta mqabbel ma' -0.87 % f'pazjenti kkurati bi placebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru), differenza ta' -0.45 % [CI ta' 95 %: -0.62, -0.29]. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet ta' 25.2 % f'pazjenti kkurati b' sitagliptin u l-insulina (b'metformin jew mingħajru) u 36.8 % f'pazjenti kkurati bi placebo u l-insulina (b'metformin jew mingħajru). Id-differenza kienet l-aktar minhabba perċentwal oghla ta' pazjenti fil-grupp ta' placebo li kellhom 3 episodji jew aktar ta' ipoglicemija (9.4 vs. 19.1 %). Ma kien hemm l-ebda differenza fl-inċidenza ta' ipoglicemija qawwija.

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

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

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

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

Matul l-istudju, il-medja totali stmata (SD) tad-differenza f'HbA<sub>1c</sub> bejn il-gruppi ta' sitagliptin u l-placebo kienet 0.29 % (0.01), CI ta' 95 % (-0.32, -0.27); p < 0.001.

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

Wara medjan ta' segwitu sa 3 snin, sitagliptin, meta zdieg mal-kura tas-soltu, ma ziedx ir-riskju ta' kazijiet kardjovaskulari avversi kbar jew ir-riskju ta' rikoverar l-isptar minhabba insufficjenza tal-qalb meta mqabbel mal-kura tas-soltu minghajr sitagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (Tabella 3).

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

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

\* Rata ta' incidenza ghal kull 100 sena ta' pazjent hija kkalkulata bhala  $100 \times (\text{in-numru totali ta' pazjenti b'kaz} \geq 1 \text{ matul il-perjodu eligibbli ta' esponiment ghas-snin totali ta' segwitu tal-pazjenti})$ .

<sup>†</sup> Ibbazat fuq il-mudell Cox stratifikat skont ir-regjun. Ghall-iskopijiet finali komposti, il-valuri p jaqblu ma' test ta' nuqqas ta' inferjorita li jfittex li juri li l-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3. Ghall-iskopijiet finali l-oħrajn kollha, il-valuri p jaqblu ma' test ta' differenzi fir-rati ta' periklu.

<sup>‡</sup> L-analizi ta' rikoverar l-isptar ghal insufficjenza tal-qalb giet agġustata ghal storja ta' insufficjenza tal-qalb fil-linja bazi.

### Popolazzjoni pedjatrika

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

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

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

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

### Distribuzzjoni

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

### Bijotrasformazzjoni

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

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

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

### Eliminazzjoni

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

L-eliminazzjoni ta' sitagliptin isseħħ primarjament permezz ta' eskrezzjoni renali u tinvolvi eskrezzjoni attiva mit-tubi. Sitagliptin huwa sustrat għat-trasportatur-3 tal-anjonu organiku uman (hOAT-3 – human organic anion transporter-3), li jista' jkun involut fl-eliminazzjoni renali ta' sitagliptin. Ma gietx stabbilita r-relevanza klinika ta' hOAT-3 fit-trasport ta' sitagliptin. Sitagliptin huwa wkoll sustrat ta' p-glycoprotein, li wkoll jista' jkun involut fit-tneħħija renali ta' sitagliptin. Madankollu, ciclosporine, li hu inibitur ta' p-glycoprotein, ma naqqasx it-tneħħija renali ta' sitagliptin. Sitagliptin mhux sustrat għat-trasportaturi OCT2 jew OAT1 jew PEPT1/2. *In vitro*, sitagliptin ma kienx jinibixxi transport permezz ta' OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu\text{M}$ ) jew p-glycoprotein (sa 250  $\mu\text{M}$ ) f'koncentrazzjonijiet fil-plażma terapewtikament rilevanti. Fi studju kliniku sitagliptin kellu effett żgħir fuq il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fil-plażma, li jindika li sitagliptin jista' jkun inibitur hafif ta' p-glycoprotein.

### Karatteristiċi fil-pazjenti

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

### *Indeboliment renali*

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

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

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

### *Indeboliment epatiku*

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

### *Anzjani*

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

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### *Karatteristiċi oħra tal-pazjenti*

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

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

Tossicità renali u fil-fwied ġiet osservata f' annimali gerriema li kienu esposti għal valuri 58 darba iktar mil-livell ta' esponiment fil-bnedmin, fil-waqt li l-livell li fih ma jkunx hemm effett instab li kien ta' 19-il darba l-livell ta' esponiment fil-bnedmin. Ġew osservati anormalitajiet fis-sniien inċiżuri ta' firien li ġew esposti għal livelli ta' 67 darba ikbar mil-livell kliniku ta' espożizzjoni; għal dan ir-riżultat il-livell ta' mingħajr effett kien 58 darba bbażat fuq studju fuq il-firien ta' 14-il ġimġha. Mhix maghrufa r-relevanza ta' dawn ir-riżultati għall-bnedmin. Fi klieb li ġew esposti għal bejn wiehed u

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

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

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

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

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola:

microcrystalline cellulose (E460)  
calcium hydrogen phosphate, anhydrous (E341)  
croscarmellose sodium (E468)  
magnesium stearate (E470b)  
sodium stearyl fumarate  
propyl gallate

#### Rita ta' barra:

poly(vinyl alcohol)  
macrogol 3350  
talc (E553b)  
titanium dioxide (E171)  
red iron oxide (E172)  
yellow iron oxide (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.



### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Ahżen f' temperatura taht 25 °C.

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

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

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

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

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

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

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

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

### Xelevia 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/07/382/001  
EU/1/07/382/002  
EU/1/07/382/003  
EU/1/07/382/004  
EU/1/07/382/005  
EU/1/07/382/006  
EU/1/07/382/019  
EU/1/07/382/020

### Xelevia 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/07/382/007  
EU/1/07/382/008  
EU/1/07/382/009  
EU/1/07/382/010  
EU/1/07/382/011  
EU/1/07/382/012  
EU/1/07/382/021  
EU/1/07/382/022

### Xelevia 100 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/07/382/013  
EU/1/07/382/014  
EU/1/07/382/015  
EU/1/07/382/016  
EU/1/07/382/017

EU/1/07/382/018  
EU/1/07/382/023  
EU/1/07/382/024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Marzu 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Jannar 2012

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xelevia 25 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f' temperatura taht 25 °C.

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

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

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

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

EU/1/07/382/001 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/002 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/019 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/003 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/004 84 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/020 90 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/005 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/006 50 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Xelevia 25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN



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

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Xelevia 25 mg  
sitagliptin

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

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xelevia 50 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura taht 25 °C.

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

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

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

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

EU/1/07/382/007 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/008 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/021 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/009 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/010 84 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/022 90 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/011 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/012 50 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Xelevia 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Xelevia 50 mg  
sitagliptin

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

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Xelevia 100 mg pilloli miksija b'rita  
sitagliptin

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

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

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen f'temperatura taht 25 °C.

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

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

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

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

EU/1/07/382/013 14-il pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/014 28 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/023 30 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/015 56 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/016 84 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/024 90 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/017 98 pillola miksija b'rita  
EU/1/07/382/018 50 x 1 pillola miksija b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Xelevia 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJI**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pilloli Xelevia 100 mg  
sitagliptin

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

MSD

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Xelevia 25 mg pilloli miksija b'rita**  
**Xelevia 50 mg pilloli miksija b'rita**  
**Xelevia 100 mg pilloli miksija b'rita**  
sitagliptin

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

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

### F'dan il-fuljett

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

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

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

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

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

X'inhid-dijabete tat-tip 2?

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

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

##### Tihux Xelevia:

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

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Lit-tabib tiegħek għidlu jekk għandek jew kellek:

- marda tal-frixa (bħal pankreatite)
- haġar fil-fwied, dipendenza fuq l-alkohol jew livelli għoljin ħafna ta' trigliceridi (forma ta' xaħam) fid-demm tiegħek. Dawn il-kondizzjonijiet mediċi jistgħu jżidu ċ-ċans tiegħek li jkollok pankreatite (ara sezzjoni 4).
- id-dijabete ta' tip 1
- ketoacidosi dijabetika (komplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, tnaqqis f'daqqa fil-piż, nawżja jew remettar )
- kwalunkwe problemi fil-kliewi fil-passat jew fil-preżent
- reazzjoni allergika għal Xelevia (ara sezzjoni 4)

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

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Mediċini oħra u Xelevia**

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

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

### **Tqala u treddigh**

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

Inti m'għandekx tiehu din il-mediċina waqt it-tqala.

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

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

Din il-mediċina m'għandha l-ebda effett jew f'it li xejn għandha effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, ġew irrappuratati sturdament u nġhas, li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek li ssuq u thaddem magni.

It-tehid ta' din il-mediċina flimkien ma' mediċini msejhin sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkaguna ipoglicemija, li tista' taffettwa l-hila tiegħek li ssuq u li tuża magni jew li taħdem f'post mingħajr bażi sikura fejn titpoġġa s-sieq.

### **Xelevia fih sodium**

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

## **3. Kif għandek tiehu Xelevia**

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

Id-doża rrakkomandata s-soltu hija:

- pillola waħda miksija b'rita tal-100 mg
- darba kuljum
- mill-ħalq

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

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

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

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

### **Jekk tieħu Xelevia aktar milli suppost**

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

### **Jekk tinsa tieħu Xelevia**

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

### **Jekk tieqaf tieħu Xelevia**

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

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

WAQQAF Xelevia u kkuntattja tabib immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġħ qawwi u persistenti fl-addome (fiż-żona tal-istonku) li jista' jibqa' sejjer sa dahrek bin-nawsja u r-rimettar jew mingħajrhom, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

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

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji wara li ziedu sitagliptin ma' metformin:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni): livell baxx ta' zokkor fid-demm, dardir, gass, rimettar.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100): uġiġħ fl-istonku, dijarea, stitikezza, ħedla.

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

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

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji meta kienu qed jiehdu sitagliptin u pioglitazone:  
Komuni: gass, nefha fl-idejn jew fir-riglejn

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

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

Xi pazjenti kellhom dawn l-effetti sekondarji li ġejjin meta kienu qed jiehdu sitagliptin waħdu fi studji kliniċi, jew waqt li kien qed jintuża waħdu u/jew flimkien ma' mediċini oħra tad-dijabete wara li ġie approvat:

Komuni: livell baxx ta' zokkor fid-demm, uġiġħ ta' ras, infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, imnieher imblukkat jew inixxi u ġriżmejn misluħin, osteoartrite, uġiġħ fid-dirġajn jew fir-riglejn  
Mhux komuni: sturdament, stitikezza, ħakk

Rari: numru mnaqqas ta' plejtlets

Frekwenza mhux magħrufa: problemi fil-kliewi (xi drabi jeħtieġu d-dijalisi), rimettar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, mard tal-interstizju tal-pulmun, pemfigojd bulluż (tip ta' nuffata fil-ġilda)

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

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

## **5. Kif taħzen Xelevia**

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

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

Aħzen f'temperatura taħt 25 °C.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Xelevia**

- Is-sustanza attiva hija sitagliptin:

- Kull pillola miksija b’rita (pillola) ta’ Xelevia 25 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 25 mg ta’ sitagliptin.
  - Kull pillola miksija b’rita (pillola) ta’ Xelevia 50 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 50 mg ta’ sitagliptin.
  - Kull pillola miksija b’rita (pillola) ta’ Xelevia 100 mg fiha sitagliptin phosphate monohydrate, ekwivalenti għal 100 mg ta’ sitagliptin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460), calcium hydrogen phosphate, anhydrous (E341), croscarmellose sodium (E468), magnesium stearate (E470b), sodium stearyl fumarate u propyl gallate.
  - Il-kisja b’rita: poly(vinyl alcohol), macrogol 3350, talc (E553b), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), u yellow iron oxide (E172).

#### **Kif jidher Xelevia u l-kontenut tal-pakkett**

- Xelevia 25 mg pilloli miksija b’rita huma pilloli tondi, roża miksija b’rita b’“221” fuq naħa waħda.
- Xelevia 50 mg pilloli miksija b’rita huma pilloli tondi, *beige* ċar miksija b’rita b’“112” fuq naħa waħda.
- Xelevia 100 mg pilloli miksija b’rita huma pilloli tondi, *beige* miksija b’rita b’“277” fuq naħa waħda.

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

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

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

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

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

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
 Tél/Tel: +32 (0)27766211  
 dpoc\_belux@msd.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
 Tel.: +370 5 278 02 47  
 msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
 Tél: +32 (0)27766211  
 dpoc\_belux@msd.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
 Tel.: +36 1 8885300  
 hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

BERLIN-CHEMIE AG  
Tel: +49 (0) 30 67070

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 66 11 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Tel: +39 02891321  
regulatory@neogen.it

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204 201  
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  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

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

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