

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки
Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 5 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (sitagliptin) (като ситаглиптин фосфат монохидрат).

Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 15 mg ертуглифлозин (ertugliflozin) (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (sitagliptin) (като ситаглиптин фосфат монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки

Бежови филмирани таблетки с форма на бадем, с размери 12,0 x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „554“ от едната страна и гладки от другата страна.

Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки

Кафяви филмирани таблетки с форма на бадем, с размери 12,0 x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „555“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Steglujan е показан при възрастни, на възраст 18 и повече години, със захарен диабет тип 2 като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- когато метформин и/или сулфониурейно производно (SU) и един от компонентите на Steglujan самостоятелно не осигуряват задоволителен гликемичен контрол.
- при пациенти, които вече са на лечение с комбинация от ертуглифлозин и ситаглиптин като отделни таблетки.

(За резултати от проучвания с оглед комбиниране и ефекти върху гликемичния контрол, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза е 5 mg ертуглифлозин/100 mg ситаглиптин веднъж дневно. При пациенти, които понасят началната доза, дозата може да се увеличи до 15 mg ертуглифлозин/100 mg ситаглиптин веднъж дневно, ако е необходим допълнителен гликемичен контрол.

При пациенти, лекувани с ертуглифлозин, които преминават към Steglujan, дозата ертуглифлозин може да се запази.

Когато Steglujan се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секретарог, може да се наложи по-ниска доза инсулин или инсулинов секретарог, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.8).

При пациенти с обемно изчерпване се препоръчва коригиране на това състояние преди започване на лечение със Steglujan (вж. точка 4.4).

Ако се пропусне доза, тя трябва да се приеме веднага щом пациентът си спомни. Пациентите не трябва да приемат две дози Steglujan в един и същи ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Препоръчва се оценка на бъбречната функция преди започване на лечение с Steglujan и периодично след това (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва започване на лечение с този лекарствен продукт при пациенти с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) по-малко от 60 ml/min/1,73 m² или CrCl по-малко от 60 ml/min (вж. точка 4.4).

Лечението със Steglujan трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно по-малко от 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно по-малко от 45 ml/min.

Комбинацията с фиксирана доза ертуглифлозин и ситаглиптин не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане, с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) или при пациенти на диализа. Ертуглифлозин не се очаква да бъде ефективен при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата Steglujan при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Steglujan не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Старческа възраст (на възраст \geq 65 години)

Не се препоръчва адаптиране на дозата Steglujan въз основа на възрастта. При пациентите в старческа възраст е по-вероятно да е налице намалена бъбречна функция. Тъй като могат да се появят нарушения на бъбречната функция след започване на лечение с ертуглифлозин, а за ситаглиптин е известно, че се отделя основно чрез бъбреците, затова бъбречната функция трябва да се оценява по-често при пациенти в старческа възраст. Трябва да се вземат предвид бъбречната функция и рискът от обемно изчерпване (вж. точки 4.4 и 4.8). Опитът със Steglujan при пациенти на възраст \geq 75 години е ограничен.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Steglujan при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Steglujan трябва да се приема перорално веднъж дневно сутрин, със или без храна. В случай на затруднено преглъщане, таблетката може да бъде счупена или разтрошена, тъй като тя е лекарствена форма с незабавно освобождаване.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Steglujan не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) е свързана с риск от развитие на остър панкреатит. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерния симптом на остър панкреатит: персистираща, много силна коремна болка. След преустановяване на лечението със ситаглиптин, се наблюдава отшумяване на панкреатита (със или без поддържащо лечение), но в много редки случаи се съобщава за некротизиращ или хеморагичен панкреатит и/или смърт. Ако има съмнения за панкреатит, трябва да се прекрати приемът на Steglujan и други потенциално подозирани лекарствени продукти; ако се потвърди остър панкреатит, приемът на Steglujan не трябва да се възобновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Хипотония/Обемно изчерпване

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем. Затова може да се появи симптоматична хипотония след започване на лечение със Steglujan (вж. точка 4.8), особено при пациенти с нарушена бъбречна функция (eGFR по-малко от 60 ml/min/1,73 m² или CrCl по-малко от 60 ml/min), пациенти в старческа възраст (≥ 65 години), пациенти на лечение с диуретици или пациенти на антихипертензивно лечение с анамнеза за хипотония. Преди започване на лечение със Steglujan, състоянието на вътресъдовия обем трябва да се оцени и коригира, ако има показание за това. Наблюдавайте пациентите за тези признаци и симптоми след започване на терапията.

Поради механизма на действие, ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза и повишава серумния креатинин, а намалява eGFR. Увеличаването на серумния креатинин и намаляването на eGFR са по-големи при пациенти с умерено бъбречно увреждане (вж. точка 4.8).

В случай на заболявания, които могат да доведат до загуба на течност (напр. стомашно-чревно заболяване), се препоръчва внимателно проследяване на вътресъдовия обем (напр. медицински преглед, измервания на кръвното налягане, лабораторни изследвания, включително хематокрит) и електролити при пациенти, приемащи Steglujan. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението със Steglujan, докато загубата на течност не бъде коригирана.

Диабетна кетоацидоза

Редки случаи на ДКА, включително животозастрашаващи и случаи с летален изход, са съобщавани в клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания при пациенти, лекувани с инхибитори на натриево-глюкозния ко-транспортен 2 (SGLT2), както са съобщавани и случаи в клинични изпитвания с ертуглифлозин. В редица случаи, състоянието е било с атипична изява, само с умерено повишени стойности на кръвната захар, под 14 mmol/l (250 mg/dl). Не е известно дали е по-вероятно ДКА да се появи при по-високи дози ертуглифлозин.

Рискът от диабетна кетоацидоза трябва да се има предвид в случай на поява на неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, болка в корема, прекомерна жажда, затруднено

дишане, обърканост, необичайна умора или сънливост. Ако се появят тези симптоми, пациентите трябва незабавно да бъдат оценени за кетоацидоза, независимо от нивото на кръвната захар.

При пациенти, за които се подозира или диагностицира ДКА, лечението със Steglujan трябва да се преустанови незабавно.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, които са хоспитализирани за големи хирургични интервенции или поради остри сериозни заболявания. И в двата случая лечението със Steglujan може да се възобнови, след като състоянието на пациента се стабилизира.

Преди започване на лечение със Steglujan, трябва да се вземат предвид факторите от анамнезата на пациента, които могат да са предразполагащи за кетоацидоза.

Пациентите, които могат да са с по-висок риск от ДКА, включват пациенти с нисък функционален резерв на бета-клетките (напр. пациенти с диабет тип 2 с нисък С-пептид или латентен автоимунен диабет при възрастни (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), или пациенти с анамнеза за панкреатит), пациенти със заболявания, които водят до ограничен прием на храна или тежка дехидратация, пациенти, при които се намаляват дозите инсулин, и пациенти с повишени нужди от инсулин, поради остро заболяване, операция или злоупотреба с алкохол. При тези пациенти, SGLT2 инхибиторите трябва да се използват с повишено внимание.

Не се препоръчва възобновяване на лечението със SGLT2 инхибитор при пациенти с анамнеза за ДКА, появила се по време на лечение със SGLT2 инхибитор, освен ако не се идентифицира и отстрани друг недвусмислен отключващ фактор.

Безопасността и ефикасността на Steglujan при пациенти с диабет тип 1 не са установени и Steglujan не трябва да се използва за лечение на пациенти с диабет тип 1. Ограничени данни от клинични изпитвания предполагат, че ДКА се развива често при пациенти с диабет тип 1, които са на лечение със SGLT2 инхибитори.

Ампутации на долен крайник

В текущо клинично проучване с ертуглифлозин, добавен към съществуваща терапия при пациенти с диабет тип 2, с анамнеза за установено сърдечносъдово заболяване, се наблюдава приблизително 1,2-1,6кратно увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при лекуваните с ертуглифлозин пациенти. Наблюдава се също увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания с друг SGLT2 инхибитор. Тъй като основният механизъм не е установен, рисковите фактори за ампутация, освен общите рискови фактори, не са известни.

Преди да се започне лечение с ертуглифлозин/ситаглиптин, трябва да се вземат предвид факторите в анамнезата на пациента, които биха могли да повишат риска от ампутация. Като предпазни мерки трябва да се обмисли внимателно наблюдение на пациенти с по-висок риск от ампутация и консултиране на пациентите за значението на рутинните профилактични грижи за стъпалата и поддържането на адекватна хидратация. Също така може да се обмисли спиране на лечението с ертуглифлозин/ситаглиптин при пациенти, развили събития, които могат да предшестват ампутация, като язва на кожата на долните крайници, инфекция, остеомиелит или гангрена.

Увреждане на бъбречната функция

Ефикасността на ертуглифлозин зависи от бъбречната функция, като ефикасността е намалена при пациенти с умерено бъбречно увреждане и вероятно липсва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Лечение със Steglujan не трябва да се започва при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min. Лечението със Steglujan трябва да се преустанови, когато eGFR е постоянно под 45 ml/min/1,73 m² или CrCl е постоянно под 45 ml/min, поради намаляване на ефикасността.

Препоръчва се проследяване на бъбречната функция, както следва:

- Преди започване на лечението със Steglujan и периодично по време на лечението (вж. точка 4.2).
- По-често при пациенти с eGFR под 60 ml/min/1,73 m² или CrCl под 60 ml/min.

Хипогликемия със съпътстваща употреба на инсулин и инсулинови секретагози

Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог, за които е известно, че предизвикват хипогликемия (вж. точка 4.8). Хипогликемия се наблюдава при използване на ситаглиптин в комбинация с инсулин или сулфонилурейно производно. Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация със Steglujan (вж. точки 4.2 и 4.5).

Генитални микотични инфекции

Ертуглифлозин увеличава риска от генитални микотични инфекции. В изпитвания със SGLT2 инхибитори, пациентите с анамнеза за генитални микотични инфекции и необрязани мъже са по-склонни да развият генитални микотични инфекции (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин.

Инфекции на пикочните пътища

Екскрецията на глюкоза в урината може да е свързана с повишен риск от инфекции на пикочните пътища. Честотата на инфекции на пикочните пътища не се различава особено в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (4,0 % и 4,1 %), и в групата на плацебо (3,9 %). Повечето от случаите са в лека или умерена степен и не се съобщава за сериозни случаи. Трябва да се обмисли временно спиране на лечението с ертуглифлозин, когато се лекува пиелонефрит или уросепсис.

Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са постмаркетингови случаи на сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани със ситаглиптин (вж. точка 4.8). Тези реакции включват анафилаксия, ангиоедем и екسفолитивни състояния на кожата, включително синдром на Stevens-Johnson. Началото на тези реакции настъпва в рамките на първите 3 месеца след започване на лечението, като някои случаи се проявяват след първата доза. Ако се подозира реакция на свръхчувствителност, лечението със Steglujan трябва да се преустанови. Трябва да бъдат оценени други потенциални причини за състоянието и да се започне алтернативно лечение на диабета.

Булозен пемфигоид

При пациенти, приемащи инхибитори на DPP-4, включително ситаглиптин, има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид. Ако има съмнения за булозен пемфигоид, приемът на Steglujan трябва да се преустанови.

Пациенти в старческа възраст

Възможно е пациентите в старческа възраст да имат повишен риск от обемно изчерпване. Пациентите на възраст 65 и повече години, лекувани с ертуглифлозин, имат по-висока честота на нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване, в сравнение с по-млади пациенти. Очаква се Steglujan да е с намалена ефикасност при пациенти в старческа възраст с бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Сърдечна недостатъчност

Опитът при клас I-II по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) е ограничен и липсва опит от клинични проучвания със Steglujan при клас III-IV по NYHA.

Лабораторни изследвания на урина

Поради механизма на действие на ертуглифлозин, пациентите, приемащи Steglujan, ще имат положителен резултат от тест за глюкоза в урината си. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

Взаимодействие с 1,5-анхидроглюцитол (1,5-AG) тест

Не се препоръчва проследяване на гликемичния контрол чрез 1,5-AG тест, тъй като измерванията на 1,5-AG не са надеждни при оценяване на гликемичния контрол при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори. Трябва да се използват алтернативни методи за проследяване на гликемичния контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за фармакокинетичните лекарствени взаимодействия със Steglujan, но такива проучвания са провеждани с ертуглифлозин и ситаглиптин, отделните активни вещества на Steglujan.

Ертуглифлозин

Фармакодинамични взаимодействия

Диуретици

Ертуглифлозин може да усилва диуретичния ефект на диуретиците и може да повиши риска от дехидратация и хипотония (вж. точка 4.4).

Инсулин и инсулинови секретагози

Инсулин и инсулиновите секретагози, като сулфониурейни производни, причиняват хипогликемия. Ертуглифлозин може да повиши риска от хипогликемия, когато се използва в комбинация с инсулин и/или с инсулинов секретагог. Поради това може да е необходима по-ниска доза инсулин или инсулинов секретагог, за да се намали рискът от хипогликемия, когато се използва в комбинация със Steglujan (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на ертуглифлозин

Метаболизмът чрез UGT1A9 и UGT2B7 е основният механизъм за почистване на ертуглифлозин.

Проучванията за взаимодействия, проведени при здрави участници с помощта на единична доза, предполагат, че фармакокинетиката на ертуглифлозин не се променя от ситаглиптин, метформин, глимепирид или симвастатин.

Приложението на многократни дози рифампин (индуктор на UGT и CYP) понижава AUC и C_{max} на ертуглифлозин съответно с 39 % и 15 %. Това понижаване на експозицията не се счита за клинично значимо и поради това не се препоръчва корекция на дозата. Не се очаква клинично значим ефект с други индуктори (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал).

Въздействието на инхибиторите на UGT върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не е клинично проучено, обаче потенциалното увеличение на експозицията на ертуглифлозин, дължащо се на инхибиране на UGT, не се счита за клинично значимо.

Ефекти на ертуглифлозин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Проучвания за взаимодействия, проведени при здрави доброволци, предполагат, че ертуглифлозин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин, метформин и глимепирид.

Едновременното приложение на симвастатин с ертуглифлозин води до 24 % и 19 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатин и съответно 30 % и 16 % повишение на AUC и C_{max} на симвастатиновата киселина. Не е известен механизъмът на малките повишения при симвастатин и симвастатинова киселина, като причината не е инхибиране на OATP от ертуглифлозин. Тези повишения не се считат за клинично значими.

Ситаглиптин

Фармакокинетични взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху ситаглиптин

Ситаглиптин се елиминира основно непроменен с урината, а метаболизмът е второстепенен път. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин, е CYP3A4 с участието и на CYP2C8.

Метаболизмът може да играе по-съществена роля в елиминирането на ситаглиптин при тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD). Поради тази причина е възможно мощни CYP3A4 инхибитори (като кетоконазол, итраконазол, ритонавир, кларитромицин) да променят фармакокинетиката на ситаглиптин при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ESRD.

Проведените проучвания за взаимодействия при пациенти с диабет тип 2 или здрави доброволци предполагат, че метформин и циклоспорин нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Ефекти на ситаглиптин върху други лекарствени продукти

В проучвания за лекарствени взаимодействия, ситаглиптин няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на следните: метформин, розиглитазон, глибурид, симвастатин, варфарин и перорални контрацептиви.

Дигоксин: Ситаглиптин има слаб ефект върху плазмените концентрации на дигоксин. След прилагането на 0,25 mg дигоксин едновременно със 100 mg ситаглиптин дневно в продължение на 10 дни, плазмената AUC на дигоксин нараства средно с 11 %, а плазмената C_{max} средно с 18 %. Не се препоръчва коригиране на дозата дигоксин. Въпреки това, пациентите с риск от дигоксинова токсичност, трябва да бъдат под наблюдение за такава, когато ситаглиптин и дигоксин се прилагат едновременно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на Steglujan при бременни жени. Има ограничени данни от употребата на ертуглифлозин при бременни жени. Въз основа на резултатите от проучвания при животни, ертуглифлозин може да повлияе на бъбречното развитие и съзряването (вж. точка 5.3). Затова Steglujan не трябва да се използва по време на бременност.

Кърмене

Липсва информация относно наличието на Steglujan или на неговите отделни компоненти в кърмата, ефектите върху кърмачето или ефектите върху производството на мляко. Не са провеждани проучвания при кърмещи животни с комбинираните компоненти на Steglujan. Ертуглифлозин и ситаглиптин присъстват в млякото на плъхове в период на лактация. Ертуглифлозин причинява ефекти при потомството на плъхове в период на лактация.

Фармакологично медиирани ефекти са наблюдавани при млади плъхове, лекувани с ертуглифлозин (вж. точка 5.3). Тъй като съзряването на бъбреците при хора се случва *in utero* и през първите 2 години от живота, когато може да се появи експозиция от кърмене, не може да се изключи риск за новородени/кърмачета. Steglujan не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на Steglujan върху фертилитета при хора не е проучен. При проучвания с животни не са наблюдавани ефекти на ертуглифлозин или ситаглиптин върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Steglujan не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това при шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че при употреба на

ситаглиптин се съобщава за замайване и сънливост. Освен това пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато Steglujan се използва в комбинация с инсулин или инсулинов секреттаг, и за повишения риск от нежелани реакции, свързани с обемното изчерпване, като например постурално вертиго (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Ертуглифлозин и ситаглиптин

Безопасността на едновременно прилагани ертуглифлозин и ситаглиптин е оценена при 990 пациенти с диабет тип 2, лекувани в продължение на 26 седмици в три проучвания; факториално проучване на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно в сравнение с отделните компоненти, плацебо-контролирано проучване на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg като допълваща терапия към ситаглиптин 100 mg и метформин веднъж дневно, и плацебо-контролирано проучване на начална терапия с ертуглифлозин 5 mg или 15 mg веднъж дневно в комбинация със ситаглиптин 100 mg веднъж дневно (вж. точка 5.1). Честотата и видът на нежеланите реакции в тези три проучвания са подобни на нежеланите реакции, наблюдавани при ертуглифлозин, и са описани по-долу в таблица 1. В тези три проучвания, включващи ситаглиптин, не са установени допълнителни нежелани реакции в сравнение с трите плацебо-контролирани проучвания с ертуглифлозин (вж. по-долу).

Ертуглифлозин

Сбор от плацебо-контролирани изпитвания

Първичната оценка на безопасността е извършена при сбора от три 26-седмични плацебо-контролирани изпитвания. Ертуглифлозин е използван като монотерапия в едно изпитване и като допълваща терапия в две изпитвания (вж. точка 5.1). Тези данни отразяват експозицията на 1 029 пациенти на ертуглифлозин със средна продължителност на експозицията приблизително 25 седмици. Пациентите получават ертуглифлозин 5 mg (N = 519), ертуглифлозин 15 mg (N = 510) или плацебо (N = 515) веднъж дневно.

Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничната програма са вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жените. Сериозна диабетна кетоацидоза възниква рядко. За честотата вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ и точка 4.4.

Ситаглиптин

Съобщавани са сериозни нежелани реакции, включително панкреатит и реакции на свръхчувствителност. Съобщавана е хипогликемия в комбинация със сулфонилурейно производно (4,7 %-13,8 %) и инсулин (9,6 %) (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са класифицирани според честотата и системно-органичния клас (СОК). Категориите по честота се дефинират съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	
Много чести	Вулвовагинална микотична инфекция и други генитални микотични инфекции при жени ^{*,†,1}
Чести	Кандидозен баланит и други генитални микотични инфекции при мъже ^{*,†,1}
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Редки	Тромбоцитопения ²
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции ^{*,a,2}
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипогликемия ^{*,†,1,2}
Редки	Диабетна кетоацидоза ^{*,†,1}
Нарушения на нервната система	
Чести Нечести	Главоболие ² Замаяност ²
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
С неизвестна честота	Интерстициална белодробна болест ^{a,2}
Стомашно-чревни нарушения	
Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Запек ² Повръщане ^{a,2} Остър панкреатит ^{a,*,b,2} Летален и нелетален хеморагичен и некротизиращ панкреатит ^{*,a,2}
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Пруритус ^{a,2} Ангиедем ^{a,* ,2} Обрив ^{a,* ,2} Уртикария ^{a,* ,2} Кожен васкулит ^{a,* ,2} Ексфолиативни кожни заболявания, включително синдром на Stevens-Johnson ^{a,* ,2} Булозен пемфигоид ^{a,* ,2}
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота	Артралгия ^{a,2} Миалгия ^{a,2} Болка в гърба ^{a,2} Артропатия ^{a,2}
Съдови нарушения	
Чести	Обемно изчерпване ^{*,†,1}

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота	Повишено уриниране ^{‡,1} Дизурия ¹ , Повишен креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация ^{†,1} Нарушена бъбречна функция ^{а,2} Остра бъбречна недостатъчност ^{а,2}
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	
Чести	Вулвовагинален пруритус ¹
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Жажда ^{§,1}
Изследвания	
Чести	Променени серумни липиди ^{†,1} , Повишен хемоглобин ^{**1} , Повишен уреен азот в кръвта (blood urea nitrogen, BUN) ^{¶¶1}

¹ Нежелана реакция с ертуглифлозин.

² Нежелана реакция със ситаглиптин.

* Вижте точка 4.4.

† За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

‡ Включва: полакиурия, болезнена нужда за уриниране, полиурия, повишено количество отделена урина и никтурия.

§ Включва: жажда и полидипсия.

¶ Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо са съответно за LDL-C 5,8 % и 8,4 % спрямо 3,2 %; общия холестерол 2,8 % и 5,7 % спрямо 1,1 %; а HDL-C 6,2% и 7,6% спрямо 1,9%. Средните процентни промени в сравнение с изходното ниво за ертуглифлозин 5 mg и 15 mg спрямо плацебо съответно за триглицериди са -3,9% и -1,7% спрямо 4,5%.

** Процентът участници, имащи поне 1 повишение в хемоглобина > 2,0 g/dl, е по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 4,7% и 4,1%) в сравнение с групата на плацебо (0,6%).

¶¶ Процентът участници, с наличие на повишение на BUN стойности $\geq 50\%$ и стойност >ГГН, е числено по-висок в групите на ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (съответно 7,9% и 9,8%) спрямо плацебо групата (5,1%).

^а Нежеланите реакции са идентифицирани по време на постмаркетинговото наблюдение.

^б Вижте *проучването за безопасност по отношение на сърдечно-съдовата система TECOS* по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Обемно изчерпване (ертуглифлозин)

Ертуглифлозин предизвиква осмотична диуреза, която може да доведе до намаляване на вътресъдовия обем и нежелани реакции, свързани с обемно изчерпване. В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на нежеланите събития, свързани с обемно изчерпване (дехидратация, постурално вертиго, пресинкоп, синкоп, хипотония и ортостатична хипотония), е ниска (< 2 %) и не се различава значително между групите на ертуглифлозин и плацебо. При анализите на подгрупи в по-големия сбор от проучвания Фаза 3, участници с eGFR < 60 ml/min/1,73 m², участници на възраст ≥ 65 години и участници, приемащи диуретици имат по-висока честота на обемно изчерпване в групите на ертуглифлозин в сравнение с групата на сравнителния продукт (вж. точки 4.2 и 4.4). При участници с eGFR < 60 ml/min/1,73 m², честотата е 5,1 %, 2,6 % и 0,5 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и групата на сравнителния продукт, а за участници с eGFR 45 до < 60 ml/min/1,73 m² честотата е съответно 6,4 %, 3,7 % и 0 %.

Хипогликемия (ертуглифлозин)

В сбора от плацебо-контролирани проучвания, честотата на документирана хипогликемия е повишена при ертуглифлозин 5 mg и 15 mg (5,0% и 4,5 %) в сравнение с плацебо (2,9 %). При тази популация, честотата на тежка хипогликемия е 0,4 % във всяка група. Когато ертуглифлозин се използва като монотерапия, честотата на случаите на хипогликемия в двете групи на ертуглифлозин е 2,6 % и 0,7 % в групата на плацебо. Когато се използва като допълнение към метформин, честотата на случаи на хипогликемия е 7,2 % в групата на ертуглифлозин 5 mg, 7,8 % в групата на ертуглифлозин 15 mg и 4,3 % в групата на плацебо.

Когато ертуглифлозин се добавя към метформин и се сравнява със сулфониурейно производно, честотата на хипогликемия е по-висока за сулфониурейното производно (27 %) в сравнение с ертуглифлозин (5,6 % и 8,2 % за ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, приемащи инсулини, SU или меглитиниди като основно лекарство, документираната хипогликемия е 36 %, 27 % и 36 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и съответно плацебо (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5).

Диабетна кетоацидоза (ертуглифлозин)

При клиничната програма за ертуглифлозин, кетоацидоза е установена при 3 от 3 409 (0,1 %) пациенти, лекувани с ертуглифлозин, и 0,0 % от пациентите, лекувани със сравнителен лекарствен продукт (вж. точка 4.4).

Повишено ниво на креатинин в кръвта/Понижена скорост на гломерулна филтрация и свързани с бъбреците събития (ертуглифлозин)

Първоначалното повишаване на средния креатинин и понижаването на средната eGFR при пациенти, лекувани с ертуглифлозин, като цяло са преходни по време на продължително лечение. Пациентите с умерено бъбречно увреждане на изходно ниво имат по-големи средни промени, които не се връщат на изходното ниво на седмица 26; тези промени се връщат обратно след прекратяване на лечението.

Нежелани реакции, свързани с бъбреците (напр. остро бъбречно увреждане, бъбречно увреждане, остра преренална недостатъчност), могат да настъпят при пациенти, лекувани с ертуглифлозин, особено при пациенти с умерено бъбречно увреждане, където честотата на нежеланите реакции, свързани с бъбреците е 2,5 %, 1,3 % и 0,6 % при пациенти, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо.

Генитални микотични инфекции (ертуглифлозин)

В сбора от три плацебо-контролирани клинични изпитвания се наблюдават генитални микотични инфекции при жени (напр. генитална кандидоза, генитална гъбична инфекция, вагинална инфекция, вулвит, вулвовагинална кандидоза, вулвовагинална микотична инфекция, вулвовагинит) при 9,1 %, 12 % и 3,0 % от жените, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при жените се случва при 0,6 % и 0 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин и плацебо (вж. точка 4.4).

В същия сбор се появяват генитални микотични инфекции при мъже (напр. кандидозен баланит, баланопостит, генитална инфекция, генитална гъбична инфекция) при 3,7 %, 4,2 %, и 0,4 % от мъжете, лекувани съответно с ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и плацебо. Генитални микотични инфекции при мъжете се появяват по-често при необрязани мъже. Прекратяване на лечението поради генитални микотични инфекции при мъжете се появява при 0,2 % и 0 % от пациентите, лекувани съответно с ертуглифлозин и плацебо. В редки случаи се съобщава за фимоза и понякога се извършва обрязване (вж. точка 4.4).

Ситаглиптин

В допълнение към нежеланите реакции, описани в таблицата по-горе, нежеланите реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението и възникващи при поне 5 % и по-често при пациентите, лекувани със ситаглиптин, включват инфекция на горните дихателни пътища и назофарингит. Допълнителни нежелани реакции, съобщавани независимо от причинно-следствената връзка с лечението, които са възниквали по-често при пациенти, лекувани със ситаглиптин (без да достигнат нива 5 %, но възникващи с честота > 0,5 % по-висока в групата на ситаглиптин в сравнение с контролната група), включват остеоартрит и болка в крайниците.

Някои нежелани реакции са наблюдавани по-често при проучвания за комбинирана употреба на ситаглиптин с други антидиабетни лекарствени продукти в сравнения с проучвания със ситаглиптин като монотерапия. Те включват хипогликемия (категория на честота „много чести“ с

комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), грип („чести“ с инсулин (със или без метформин)), гадене и повръщане („чести“ с метформин), подуване на корема („чести“ с метформин или пиоглитазон), запек („чести“ с комбинация на сулфонилурейно производно и метформин), периферен оток („чести“ с пиоглитазон или с комбинация на пиоглитазон и метформин), сънливост и диария („нечести“ с метформин) и сухота в устата („нечести“ с инсулин (със или без метформин)).

TECOS (изпитване, оценяващо сърдечно-съдовите резултати при лечение със ситаглиптин)
Изпитването, оценяващо сърдечно-съдовите резултати при лечение със ситаглиптин (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin, TECOS), включва 7 332 пациенти, лекувани със 100 mg ситаглиптин дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²), и 7 339 пациенти на плацебо в intention-to-treat (ITT) популацията. Двете лечения са добавени към обичайните грижи, съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Общата честота на сериозните нежелани реакции при пациенти, получаващи ситаглиптин, е сходна с тази при пациентите, получаващи плацебо.

В intention-to-treat популацията сред пациентите, които използват инсулин и/или сулфонилурейно производно на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 2,7 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 2,5 % при пациентите на плацебо; сред пациентите, които не използват инсулин и/или сулфонилурейно производно на изходно ниво, честотата на тежка хипогликемия е 1,0 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,7 % при пациентите на плацебо. Честотата на потвърдени събития, отдавани на панкреатит, е 0,3 % при пациентите, лекувани със ситаглиптин и 0,2 % при пациентите на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране със Steglujan, прилагайте обичайните поддържащи мерки (напр. отстраняване на неабсорбираното количество от стомашно-чревния тракт, назначаване на клинично наблюдение, включително извършване на електрокардиограма и започване на поддържащо лечение), в зависимост от клиничното състояние на пациента.

Ертуглифлозин

Ертуглифлозин не показва токсичност при здрави участници при единични перорални дози до 300 mg и многократни дози до 100 mg дневно в продължение на 2 седмици. Не са установени потенциални остри симптоми и признаци на предозиране. Отстраняването на ертуглифлозин чрез хемодиализа не е проучено.

Ситаглиптин

При контролирани клинични изпитвания със здрави участници се прилагат еднократни дози до 800 mg ситаглиптин. Минимално повишение на QTc, което не се счита за клинично значимо, се наблюдава при едно проучване с доза от 800 mg ситаглиптин. Няма опит с дози над 800 mg при клинични проучвания. При проучвания Фаза 1 с многократно прилагане, няма свързани с дозата клинични нежелани реакции, наблюдавани при ситаглиптин в дози до 600 mg дневно за периоди до 10 дни и 400 mg дневно за периоди до 28 дни.

Ситаглиптин е слабо диализируем. В клинични проучвания приблизително 13,5 % от дозата се отстранява при продължаваща 3 до 4 часа хемодиализна сесия. Може да се обмисли продължителна хемодиализа, ако това е клинично подходящо. Не е известно дали ситаглиптин се диализира при перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, комбинация от перорални лекарства за понижаване на кръвната захар, АТС код: A10BD24.

Механизъм на действие

Steglijan комбинира две антихипергликемични средства с комплементарни механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: ертуглифлозин - SGLT2 инхибитор и ситаглиптин фосфат - инхибитор на DPP-4.

Ертуглифлозин

SGLT2 е преобладаващият транспортер, отговорен за реабсорбцията на глюкозата от гломерулния филтрат обратно в кръвообращението. Ертуглифлозин е мощен, селективен и обратим SGLT2 инхибитор. Чрез инхибиране на SGLT2, ертуглифлозин намалява бъбречната реабсорбция на филтрирана глюкоза и понижава бъбречния праг за глюкоза и по този начин повишава екскрецията на глюкозата в урината.

Ситаглиптин

Ситаглиптин принадлежи към клас перорални антихипергликемични средства, наречени инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4). Подобреният гликемичен контрол, наблюдаван при този лекарствен продукт, най-вероятно се дължи на повишаване нивата на активните инкретинови хормони. Инкретинови хормони, включително глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1) и глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид (GIP), се освобождават от червата през целия ден, като нивата им се повишават като отговор при хранене. Инкретините са част от ендегенна система, участваща във физиологичната регулация на глюкозната хомеостаза. Когато концентрациите на кръвна захар са нормални или повишени, GLP-1 и GIP повишават синтеза и освобождаването на инсулин от панкреатичните бета-клетки чрез вътреклетъчни сигнални вериги, включващи цикличен АМФ. Лечението с инхибитори на GLP-1 или на DPP-4 при животински модели с диабет тип 2 демонстрира подобряване на реактивността на бета-клетките по отношение на глюкозата и стимулира биосинтеза и освобождаването на инсулин. При по-високи нива на инсулин, се подобрява поемането на глюкоза в тъканите. Освен това, GLP-1 понижава глюкагоновата секреция от панкреатичните алфа-клетки. Намалените концентрации на глюкагон, заедно с по-високите нива на инсулин, води до намаляване производството на глюкоза в черния дроб, което води до намаляване нивата на кръвната захар. Ефектите на GLP-1 и GIP са глюкозозависими, така че когато концентрациите на кръвната захар са ниски, не се наблюдава стимулиране на инсулиново освобождаване и потискане на секрецията на глюкагон от GLP-1. Както за GLP-1, така и за GIP, стимулирането на освобождаване на инсулин се покачва, когато глюкозата се повиши над нормалните концентрации. Освен това, GLP-1 не нарушава нормалния глюкагонов отговор при хипогликемия. Активността на GLP-1 и GIP се ограничава от DPP-4 ензима, който бързо хидролизира инкретиновите хормони, за да произвежда неактивни продукти. Ситаглиптин предотвратява хидролизата на инкретиновите хормони от DPP-4, като по този начин повишава плазмените концентрации на активните форми на GLP-1 и GIP. Като повишава нивата на активния инкретин, ситаглиптин повишава освобождаването на инсулин и понижава нивата на глюкагон по глюкозо-зависим начин. При пациенти с диабет тип 2 с хипергликемия, тези промени в нивата на инсулин и глюкагон водят до намаляване на хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) и по-ниски концентрации на глюкоза на гладно и след хранене. Глюкозозависимият механизъм на ситаглиптин се отличава от механизма на сулфонилурейните производни, които повишават инсулиновата секреция, дори когато нивата на глюкоза са ниски и това може да доведе до хипогликемия при пациенти с диабет тип 2 и при нормални индивиди. Ситаглиптин е мощен и високо селективен инхибитор на ензима DPP-4 и не инхибира тясно свързаните ензими DPP-8 или DPP-9 при терапевтични концентрации.

При двудневно проучване на здрави лица, ситаглиптин, приложен самостоятелно, повишава концентрациите на активния GLP-1, докато метформин, приложен самостоятелно, повишава концентрациите на активния и общия GLP-1 в сходна степен. Едновременното приложение на

ситаглиптин и метформин има адитивен ефект върху концентрациите на активния GLP-1. Ситаглиптин, за разлика от метформин, повишава концентрациите на активния GLP.

Фармакодинамични ефекти

Ертуглифлозин

Екскреция на глюкозата в урината и обем на урината

Дозозависимо увеличение на количеството глюкоза, екскретирано в урината, се наблюдава при здрави участници и при пациенти със захарен диабет тип 2 след еднократно и многократно прилагане на ертуглифлозин. Моделът доза-отговор показва, че ертуглифлозин 5 mg и 15 mg водят до почти максимална екскреция на глюкоза в урината (urinary glucose excretion, UGE) при пациенти със захарен диабет тип 2, като представляват съответно 87 % и 96 % от максималното инхибиране.

Клинична ефикасност и безопасност

Ертуглифлозин в комбинация със ситаглиптин

Ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация със ситаглиптин са проучени в 3 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, контролирани с плацебо и със сравнителен лекарствен продукт клинични проучвания Фаза 3, включващи 1 985 пациенти с диабет тип 2. В рамките на трите проучвания, разпределението по раса варира от 72,9 % до 90,4 % от бялата раса, 0,0 % до 20,3 % от азиатски произход, 1,9 % до 4,5 % чернокожи и 4,8 % до 5,4 % други. Латиноамериканците обхващат 15,6 % до 36,1 % от популацията. Средната възраст на пациентите в тези 3 проучвания варира от 55,1 до 59,1 години (диапазон от 21 до 85 години). В трите проучвания 16,2 % до 29,9 % от пациентите са на възраст ≥ 65 години, а 2,3 % до 2,8 % са на възраст ≥ 75 години.

Факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин

Общо 1 233 пациенти с диабет тип 2 участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично проучване, контролирано с активно вещество за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в дози от 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин 100 mg в сравнение с отделните компоненти. Пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с монотерапия с метформин ($\geq 1 500$ mg/ден), са рандомизирани на едно от петте рамена на активно лечение: ертуглифлозин 5 mg или 15 mg, ситаглиптин 100 mg или ситаглиптин 100 mg в комбинация с 5 mg или 15 mg ертуглифлозин, приложен веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин (вж. таблица 2).

Таблица 2: Резултати на седмица 26 от факториално проучване с ертуглифлозин и ситаглиптин като допълваща терапия в комбинация с метформин в сравнение с отделните компоненти самостоятелно*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 5 mg + Ситаглиптин 100 mg	Ертуглифлозин 15 mg + ситаглиптин 100 mg
НbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Разлика спрямо					
Ситаглиптин				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ертуглифлозин 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ертуглифлозин 15 mg (средни LS [†] , 95 % ДИ)					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Телесно тегло (кг)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Изходно ниво (средно)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Разлика спрямо ситаглиптин (средни LS [†] , 95 % ДИ)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

[†] Средни стойности на най-малките квадрати са коригирани спрямо лечение, време, eGFR на изходното ниво и влияние на времето според лечението.

[‡] p < 0,001 в сравнение с контролната група.

[§] p < 0,001 в сравнение със съответната доза ертуглифлозин или ситаглиптин (на базата на коригирани сравнения на съотношението на шансовете от логистичен регресионен модел, използващ множествено възстановявания на липсващи стойности на данните).

Ертуглифлозин като допълваща терапия в комбинация с метформин и ситаглиптин

Общо 463 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с метформин ($\geq 1\ 500$ mg/ден) и ситаглиптин 100 mg веднъж дневно, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин. Пациентите са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg или плацебо, прилагани веднъж дневно, в допълнение към продължаването на основната терапия с метформин и ситаглиптин (вж. таблица 3).

Таблица 3: Резултати на седмица 26 от проучване на допълваща терапия с ертуглифлозин в комбинация с метформин и ситаглиптин*

	Ертуглифлозин 5 mg	Ертуглифлозин 15 mg	Плацебо
НbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	8,1	8,0	8,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Телесно тегло (кг)	N = 156	N = 153	N = 153
Изходно ниво (средно)	87,6	86,6	86,5
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* N включва всички рандомизирани, лекувани пациенти, които са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности на най-малките квадрати са коригирани спрямо лечение, време, предшестващо антихипергликемично лечение.

‡ p < 0,001 в сравнение с плацебо.

Комбинирана терапия на ертуглифлозин и ситаглиптин

Общо 291 пациенти с диабет тип 2, недостатъчно контролирани с диета и упражнения, участват в рандомизирано, двойносляпо, многоцентрово, плацебо-контролирано, 26-седмично проучване за оценка на ефикасността и безопасността на ертуглифлозин в комбинация със ситаглиптин. Тези пациенти, които не получават никаква основна терапия с антихипергликемично средство, са рандомизирани на ертуглифлозин 5 mg или ертуглифлозин 15 mg в комбинация със ситаглиптин (100 mg) или плацебо, веднъж дневно (вж. таблица 4).

Таблица 4. Резултати на седмица 26 от проучване на комбинирана терапия на ертуглифлозин и ситаглиптин*

	Ертуглифлозин 5 mg + Ситаглиптин	Ертуглифлозин 15 mg + Ситаглиптин	Плацебо
НbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Изходно ниво (средно)	8,9	9,0	9,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] и 95 % ДИ)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Пациенти [N (%)] с НbA1c < 7 %	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Телесно тегло (кг)	N = 98	N = 96	N = 97
Изходно ниво (средно)	90,8	91,3	95,0
Промяна спрямо изходното ниво (средни LS [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Разлика спрямо плацебо (средни LS [†] , 95 % ДИ)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* N включва всички пациенти, които са приели поне една доза от проучваното лекарство и са имали поне едно измерване на променлива на резултата.

† Средни стойности на най-малките квадрати са коригирани въз основа на надлъжен модел, включващ срокове за лечение, време и влияние на времето според лечението.

‡ p < 0,001 в сравнение с плацебо.

§ p < 0,001 в сравнение с плацебо (въз основа на коригирани сравнения на с коефициенти на вероятност от логистичен регресионен модел, използващ множествено възстановяване на липсващи стойности на данните).

Плазмена глюкоза на гладно (Fasting plasma glucose, FPG)

В три плацебо-контролирани проучвания, ертуглифлозин води до статистически значими понижения на FPG. За ертуглифлозин 5 mg и съответно 15 mg, плацебо-коригираното понижение

на FPG е 1,92 и 2,44 mmol/l като монотерапия, 1,48 и 2,12 mmol/l като допълнение към метформин, и 1,40 и 1,74 mmol/l като допълнение към метформин и ситаглиптин.

Комбинацията от ертуглифлозин и ситаглиптин води до значително по-голямо понижаване на FPG в сравнение със ситаглиптин или ертуглифлозин самостоятелно, или плацебо. Комбинацията от ертуглифлозин с дози 5 mg или 15 mg и ситаглиптин води до постепенно понижаване на FPG от 0,46 до 0,65 mmol/l в сравнение с ертуглифлозин самостоятелно или 1,02 до 1,28 mmol/l в сравнение със ситаглиптин самостоятелно. Плацебо-коригираните понижавания на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg в комбинация със ситаглиптин са 2,16 и 2,56 mmol/l.

Ефикасност при пациенти със стойност на HbA1c на изходното ниво $\geq 10\%$

При проучването на пациенти с недостатъчен контрол при лечение с метформин с HbA1c на изходното ниво от 7,5-11,0 %, в подгрупата пациенти със стойност на HbA1c на изходното ниво $\geq 10\%$, комбинацията от ертуглифлозин 5 mg или 15 mg със ситаглиптин води до понижаване на HbA1c от 2,35 %, съответно 2,66 %, в сравнение с 2,10 %, 1,30 % и 1,82 % за ертуглифлозин 5 mg, ертуглифлозин 15 mg и съответно ситаглиптин самостоятелно.

Глюкоза след хранене

При проучване на монотерапия, ертуглифлозин с дози 5 mg и 15 mg води до статистически значими плацебо-коригирани понижавания на глюкозата 2 часа след хранене (PPG) от 3,83 и 3,74 mmol/l.

Комбинацията на ертуглифлозин 5 mg или 15 mg със ситаглиптин води до статистически значими плацебо-коригирани понижавания на глюкозата 2 часа след хранене от 3,46 и 3,87 mmol/l.

Кръвно налягане

След 26-седмично лечение, комбинацията от ертуглифлозин 5 mg или 15 mg и ситаглиптин 100 mg води до статистически значимо понижаване на систолното кръвно налягане (СКН) в сравнение със ситаглиптин самостоятелно (-2,8 и -3,0 mmHg за E5/S100 и E15/S100 съответно) или плацебо (-4,4 и -6,4 mmHg съответно за E5/S100 и E15/S100). Освен това, когато се добави към основната терапия с метформин и ситаглиптин, ертуглифлозин 5 mg и 15 mg води до статистически значимо намаление на СКН, след отчитане на плацебо ефекта, съответно с 2,9 и 3,9 mmHg.

Анализ на подгрупите

При пациенти с диабет тип 2, лекувани с ертуглифлозин в комбинация със ситаглиптин, подобрението в HbA1c е сходно за подгрупите, определени по възраст, пол и раса, и продължителност на захарен диабет тип 2.

TECOS проучване за сърдечносъдова безопасност

TECOS е рандомизирано проучване при 14 671 пациенти в intention-to-treat популацията с HbA1c $\geq 6,5$ до 8,0 % с установено сърдечно-съдово заболяване, които получават ситаглиптин (7 332) 100 mg дневно (или 50 mg дневно, ако изходните стойности на eGFR са ≥ 30 и < 50 ml/min/1,73 m²) или плацебо (7 339), добавени към обичайните грижи, съгласно местните стандарти за HbA1c и сърдечно-съдови рискови фактори. Пациенти с eGFR < 30 ml/min/1,73 m² не са включени в проучването. Изследваната популация включва 2 004 пациенти на възраст ≥ 75 години и 3 324 пациенти с бъбречно увреждане (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

По време на проучването, общата изчислена средна разлика (SD) в стойностите на HbA1c между групите на ситаглиптин и плацебо е 0,29 % (0,01), 95 % ДИ (-0,32,-0,27); $p < 0,001$. Първичната крайна точка по отношение на сърдечно-съдовата система е съставна от първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Вторичните крайни точки по отношение на сърдечно-съдовата система включват първата поява на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт; първата поява на индивидуалните компоненти на първичната съставна; обща смъртност и хоспитализации поради застойна сърдечна недостатъчност.

След проследяване с медиана на продължителност от 3 години, ситаглиптин не повишава риска от големи нежелани сърдечно-съдови събития или риска от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност, когато се добавя към обичайните грижи при пациенти с диабет тип 2 в сравнение с обичайните грижи без ситаглиптин (вж. таблица 5).

Таблица 5: Честоти на комбинирани сърдечно-съдови резултати и ключови вторични резултати

	Ситаглиптин 100 mg		Плацебо		Коефициент на риска (95 % ДИ)	p-стойност [†]
	N (%)	Честота на 100 пациентогодини [*]	N (%)	Честота на 100 пациентогодини [*]		
Анализ в intent-to-treat популацията						
Брой пациенти	7 332		7 339			
Първична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради нестабилна стенокардия)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Вторична съставна крайна точка (Сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Вторичен резултат						
Сърдечно-съдова смърт	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Всякакъв вид миокарден инфаркт (фатален и нефатален)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Всякакъв вид инсулт (фатален и нефатален)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Хоспитализация поради нестабилна стенокардия	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Смърт поради всякаква причина	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Хоспитализация, поради сърдечна недостатъчност [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

*Честотата на 100 пациентогодини е изчислена като $100 \times$ (общия брой пациенти с ≥ 1 събитие по време на допустимия период на експозиция спрямо общия брой пациентогодини на проследяване).

[†] Въз основа на модел на Cox, стратифициран по региони. За съставните крайни точки, p-стойностите съответстват на тест за неинферорност, търсец да покаже, че коефициентът на риска е по-малък от 1,3. За всички други крайни точки p-стойностите съответстват на тест за разликите в коефициент на риска.

[‡] Анализът на хоспитализацията поради сърдечна недостатъчност е коригиран за анамнеза за сърдечна недостатъчност на изходното ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Steglujan във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Steglujan

Установено е, че Steglujan е биоеквивалентен на едновременно приложените съответващи дози ертуглифозин и ситаглиптин като отделни таблетки.

Ефектите на храната с високо съдържание на мазнини върху фармакокинетиката на ертуглифлозин и ситаглиптин, прилагани като таблетки Steglujan, са сравними с тези, съобщавани за отделните таблетки. Приложението на Steglujan с храна намалява C_{max} на ертуглифлозин с 29 % и няма значим ефект върху AUC_{inf} на ертуглифлозин или върху AUC_{inf} и C_{max} на ситаглиптин.

Ертуглифлозин

Въведение

Фармакокинетиката на ертуглифлозин е сходна при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. Средни плазмени AUC и C_{max} в стационарно състояние са съответно 398 ng·hr/ml и 81 ng/ml, при лечение с 5 mg ертуглифлозин веднъж дневно и съответно 1 193 ng·hr/ml и 268 ng/ml, при лечение с 15 mg ертуглифлозин веднъж дневно. Стационарно състояние се достига след 4 до 6 дни при прилагане на ертуглифлозин веднъж дневно. Ертуглифлозин не показва зависима от времето фармакокинетика и кумулира в плазмата до 10-40 % след многократно прилагане.

Абсорбция

След перорално приложение на единична доза ертуглифлозин 5 mg и 15 mg, пиковите плазмени концентрации (медиана на T_{max}) на ертуглифлозин се достигат 1 час след приема на дозата на гладно. Плазмените C_{max} и AUC на ертуглифлозин се увеличават пропорционално на дозата след единични дози от 0,5 mg до 300 mg и след многократни дози от 1 mg до 100 mg. Абсолютната перорална бионаличност на ертуглифлозин след приложение на доза 15 mg е приблизително 100 %.

Приложението на ертуглифлозин с храни с високо съдържание на мазнини и калории понижава C_{max} на ертуглифлозин с 29 % и удължава T_{max} с 1 час, но не променя AUC в сравнение с прием на гладно. Наблюдаваният ефект на храната върху фармакокинетиката на ертуглифлозин не се счита за клинично значим и ертуглифлозин може да се прилага със или без храна. При клинични проучвания Фаза 3, ертуглифлозин е прилаган независимо от храненето.

Ертуглифлозин е субстрат на транспортерите Р-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP).

Разпределение

Средният обем на разпределение на ертуглифлозин в стационарно състояние след интравенозна доза е 86 l. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини е 93,6 % и е независимо от плазмените концентрации на ертуглифлозин. Свързването с плазмените протеини не се променя значително при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане. Съотношението на кръвната към плазмената концентрация на ертуглифлозин е 0,66.

Ертуглифлозин не е субстрат на транспортерите на органични аниони (OAT1, OAT3), транспортерите на органични катиони (OCT1, OCT2) или органични анион-транспортиращи полипептиди (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Биотрансформация

Метаболизмът е основният механизъм за клирънс на ертуглифлозин. Основният метаболитен път за ертуглифлозин е UGT1A9 и UGT2B7-медирано О-глюкурониране до два глюкуронида, които са фармакологично неактивни при клинично значими концентрации. CYP-медирианият (оксидативен) метаболизъм на ертуглифлозин е минимален (12 %).

Елиминиране

Средният системен плазмен клирънс след интравенозна 100 µg доза е 11 l/час. Средният елиминационен полуживот при пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция е изчислено, че е равен на 17 часа въз основа на популационния фармакокинетичен анализ. След прилагане на перорален [¹⁴C]-разтвор на ертуглифлозин при здрави участници, приблизително 41 % и 50 % от радиоактивността, свързана с лекарството, се елиминира съответно с фецеса и урината. Само 1,5 % от приложената доза се екскретира като непроменен ертуглифлозин в урината

и 34 % като непроменен ертуглифлозин във фецеса, което вероятно се дължи на жлъчна екскреция на глюкуронидните метаболити и последваща хидролиза до основно съединение.

Специални популации

Бъбречно увреждане

В клинично фармакологично проучване Фаза 1 при пациенти с диабет тип 2 и леко, умерено или тежко бъбречно увреждане (както е определено от eGFR), след еднократен прием на 15 mg ертуглифлозин, средното повишение на AUC на ертуглифлозин е $\leq 1,7$ пъти в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Тези повишения на AUC на ертуглифлозин не се считат за клинично значими. Липсват клинично значими разлики в стойностите на C_{max} на ертуглифлозин между групите с различно увреждане на бъбречната функция. 24-часовата екскреция на глюкоза в урината намалява с нарастването на тежестта на бъбречното увреждане (вж. точка 4.4). Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Умереното чернодробно увреждане (въз основа на класификацията на Child-Pugh) не води до увеличаване на експозицията на ертуглифлозин. AUC на ертуглифлозин намалява с приблизително 13 %, а C_{max} намалява с приблизително 21 % в сравнение с лица с нормална чернодробна функция. Това намаление на експозицията на ертуглифлозин не се счита за клинично значимо. Липсва клиничен опит при пациенти с чернодробно увреждане клас C (тежко) според Child-Pugh. Свързването на ертуглифлозин с плазмените протеини не се повлиява при пациенти с умерено чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания с ертуглифлозин при педиатрични пациенти.

Въздействие на възраст, телесно тегло, пол и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, възрастта, телесното тегло, полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ертуглифлозин.

Ситаглиптин

Абсорбция

След перорално приложение на доза 100 mg на здрави индивиди, ситаглиптин бързо се абсорбира, с достигане на пикови плазмени концентрации (медиана T_{max}) 1 до 4 часа след дозирането. Средната плазмена AUC на ситаглиптин е $8,52 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$, а C_{max} е 950 nM. Абсолютната бионаличност на ситаглиптин е приблизително 87 %. Тъй като приемането на ситаглиптин с богата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката, Steglujan може да се прилага със или без храна.

Плазмената AUC на ситаглиптин се повишава по доза-пропорционален модел.

Дозопрорционалност не е установена за C_{max} и C_{24hr} (C_{max} се повишава повече, отколкото при доза-пропорционален модел, а C_{24hr} се повишава по-малко, отколкото при доза-пропорционален модел).

Разпределение

Средният обем на разпределение при стационарно състояние след еднократна интравенозно приложена доза от 100 mg ситаглиптин на здрави индивиди е приблизително 198 l. Фракцията на ситаглиптин, обратимо свързана с плазмените протеини, е ниска (38 %).

Биотрансформация

Ситаглиптин се елиминира основно непроменен с урината, а метаболизмът е второстепенен път. Приблизително 79 % от ситаглиптин се екскретира непроменен в урината.

След перорална доза [¹⁴C]-ситаглиптин, приблизително 16 % от радиоактивността се екскретира като метаболити на ситаглиптин. На ниво следи са установени шест метаболита, които не се очаква да допринасят за плазмената DPP-4 инхибиторна активност на ситаглиптин. *In vitro* проучванията показват, че основният ензим, отговорен за ограничения метаболизъм на ситаглиптин, е CYP3A4 с участието и на CYP2C8.

In vitro данните показват, че ситаглиптин не е инхибитор на CYP изоензимите CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 или 2B6 и не е индуктор на CYP3A4 и CYP1A2.

Елиминиране

След приложение на перорална доза от [¹⁴C]-ситаглиптин на здрави индивиди, приблизително 100 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (13 %) или урината (87 %) до една седмица след приложението на дозата. Привидният терминален $t_{1/2}$ след 100 mg перорална доза ситаглиптин е приблизително 12,4 часа. Ситаглиптин се натрупва само минимално при многократно прилагане. Бъбречният клирънс е приблизително 350 ml/min.

Елиминирането на ситаглиптин става основно чрез бъбречна екскреция и включва активна тубулна секреция. Ситаглиптин е субстрат за човешки транспортер на органични аниони-3 (hOAT-3), който може би участва в бъбречното елиминиране на ситаглиптин. Клиничното значение на hOAT-3 в транспорта на ситаглиптин не е установено. Ситаглиптин е субстрат и на P-гр, който може би участва и в медирането на бъбречното елиминиране на ситаглиптин. В същото време циклоспорин, един P-гр инхибитор, не понижава бъбречния клирънс на ситаглиптин. Ситаглиптин не е субстрат на OCT2 или OAT1 или PEPT1/2 транспортерите. *In vitro* ситаглиптин не инхибира OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) или p-гликопротеин (до 250 μM) медирания транспорт в терапевтично значими плазмени концентрации. При клинично проучване ситаглиптин има малък ефект върху плазмените концентрации на дигоксин, което показва, че ситаглиптин може да е слаб инхибитор на P-гр.

Лекарствени взаимодействия

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на Steglujan с други лекарствени продукти; независимо от това, такива проучвания са проведени с отделните активни вещества.

In vitro оценка на ертуглифлозин

При *in vitro* проучвания, ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират или дезактивират CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 или 3A4 и не индуцират CYPs 1A2, 2B6 или 3A4. Ертуглифлозин и глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират активността на UGTs 1A6, 1A9 или 2B7 *in vitro*. Ертуглифлозин е слаб инхибитор на UGTs 1A1 и 1A4 *in vitro* в по-високи концентрации, които не са клинично значими. Глюкуронидите на ертуглифлозин нямат ефект върху тези изоформи. Като цяло ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарства, елиминирани чрез тези ензими.

Ертуглифлозин или глюкуронидите на ертуглифлозин не инхибират значимо транспортерите P-гр, OCT2, OAT1 или OAT3, или транспортиращите полипептиди OATP1B1 и OATP1B3 в клинично значими концентрации *in vitro*. Като цяло, ертуглифлозин е малко вероятно да засегне фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарства, които са субстрати на тези транспортери.

In vitro оценка на ситаглиптин

In vitro данните показват, че ситаглиптин не инхибира и не индуцира CYP450 изоензимите. В клинични проучвания ситаглиптин не променя значимо фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, розиглитазон, варфарин или перорални контрацептиви, но *in vivo* данните показват ниска склонност за взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 и OCT. Ситаглиптин може да бъде слаб инхибитор на P-гр *in vivo*.

In vitro проучванията във връзка с транспорта показват, че ситаглиптин е субстрат за P-гр и OAT3. OAT3-медираният транспорт на ситаглиптин се инхибира *in vitro* от пробенецид, макар че рискът

от клинично значими взаимодействия се оценява като нисък. Съпътстващото приложение с ОАТЗ инхибиторите не е оценявано *in vivo*.

Характеристики при пациентите

Фармакокинетиката на ситаглиптин е като цяло сходна при здрави участници и пациенти с диабет тип 2.

Бъбречно увреждане

При пациенти с нормална бъбречна функция, метаболизмът, включително чрез CYP3A4, играе малка роля при очистиането на ситаглиптин. Метаболизмът може да играе по-съществена роля в елиминирането на ситаглиптин при тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD).

В сравнение със здрави контроли, плазмената AUC на ситаглиптин се повишава умерено при пациенти с GFR ≥ 45 до < 90 ml/min. Тъй като размерът на това повишение не е клинично значим, не се налага коригиране на дозата при тези пациенти.

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата за ситаглиптин при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 9). Няма клиничен опит с пациенти с тежко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh > 9). В същото време, тъй като ситаглиптин се елиминира основно чрез бъбреците, не се очаква тежкото чернодробно увреждане да повлияе върху фармакокинетиката на ситаглиптин.

Пациенти в старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от възрастта. Възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин както е видно от данните от популяционен фармакокинетичен анализ Фаза 1 и Фаза 2. Индивидите в старческа възраст (65 до 80 години) имат приблизително 19 % по-високи плазмени концентрации на ситаглиптин в сравнение с по-млади индивиди.

Педиатрични пациенти

Не са провеждани проучвания със ситаглиптин при педиатрични пациенти.

Други характеристики на пациента

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пол, раса или индекс на телесна маса (BMI). Тези характеристики нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на ситаглиптин според комбинирания анализ на фармакокинетичните данни от проучвания Фаза 1 и популяционен фармакокинетичен анализ на данните от проучвания Фаза 1 и Фаза 2.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, остра токсичност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Ертуглифлозин

Обща токсичност

Проведени са проучвания за токсичност при многократно перорално прилагане при мишки, плъхове и кучета съответно до 13, 26 и 39 седмици. Признаци на токсичност, които са счетени за нежелани, обикновено са наблюдавани при експозиции, по-високи или равни на 77 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 15 mg/ден. В повечето случаи токсичността е в съответствие с фармакологията, свързана със загубата на глюкоза в урината, и включва намалено телесно тегло и намалено количество мастна тъкан, повишена консумация на храна, диария, дехидратация, намалена глюкоза в серума и повишения в други серумни параметри,

отразяващи повишения протеинов метаболизъм, глюконеогенезата и електролитния дисбаланс, промени в урината като полиурия, глюкозурия и калциурия. Микроскопски промени, свързани с глюкозурия и/или калциурия, наблюдавани само при гризачи, включват дилатация на бъбречни тубули, хипертрофия на зона гломерулоза в надбъбречните жлези (плъхове) и увеличение на трабекуларна кост (плъхове). С изключение на повръщане, липсват находки за нежелана токсичност при кучета при 379 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора (AUC) при MRHD 15 mg/ден.

Канцерогенеза

В двугодишно проучване за канцерогенност при мишки, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 5, 15 и 40 mg/kg/ден. Не са наблюдавани неопластични находки, свързани с ертуглифлозин, при дози до 40 mg/kg/ден (приблизително 41 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден на базата на AUC). В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове, ертуглифлозин е прилаган перорално през сонда с дози 1,5; 5, и 15 mg/kg/ден. Свързаните с ертуглифлозин неопластични находки включват повишена честота на доброкачествен адренален медуларен феохромоцитом при мъжки плъхове при доза 15 mg/kg/ден. Тази находка се обяснява с малабсорбция на въглехидратите, водеща до промяна на калциевата хомеостаза и не се счита, че има отношение към риска при хора. Нивото, при което не се наблюдават ефекти (no-observed-effect level, NOEL) за неоплазия е 5 mg/kg/ден (приблизително 16 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден).

Мутагенеза

Ертуглифлозин не е мутагенен или кластогенен, със или без метаболитно активиране на микробната обратна мутация, при *in vitro* цитогенетичните (човешки лимфоцити) и *in vivo* микронуклеазните тестове при плъхове.

Репродуктивна токсичност

В проучването за фертилитет и ембрионално развитие при плъхове, на мъжките и женските плъхове се прилага ертуглифлозин с дози 5, 25 и 250 mg/kg/ден. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при доза 250 mg/kg/ден (приблизително 386 пъти експозицията на несвързано лекарство при хора при MRHD 15 mg/ден, въз основа на сравнения на AUC). Ертуглифлозин няма неблагоприятни последици за развитието при плъхове и зайци при експозиции на майката, които са съответно 239 и 1 069 пъти експозицията при хора при максимална клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. При плъхове при токсична за майката доза (250 mg/kg/ден) се наблюдава по-ниска фетална жизнеспособност и по-висока честота на висцерални малформации при експозиция на майката, която е 510 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден.

В проучване за пре- и постнатално развитие се наблюдава понижен постнатален растеж и развитие при плъхове, на които е прилаган ертуглифлозин от 6-ти гестационен ден до 21-ви ден от кърменето в дози ≥ 100 mg/kg/ден (приблизително 239 пъти експозицията при хора при максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC). Половото съзряване е забавено и при двата пола при доза 250 mg/kg/ден (изчислена 620 пъти MRHD 15 mg/ден, на базата на AUC).

Когато ертуглифлозин се прилага при млади плъхове от постнатален ден (ПНД) 21 до ПНД 90, период от развитието на бъбреците, съответстващ на края на втори и трети триместър на бременността при хора, се наблюдава повишено тегло на бъбреците, дилатация на бъбречното легенче и тубули, и бъбречната тубулна минерализация при експозиция 13 пъти по-висока от максималната клинична доза 15 mg/ден, на базата на AUC. Ефекти върху костите (по-малка дължина на бедрената кост, увеличена трабекуларна кост в бедрената кост), както и последиците от забавен пубертет, се наблюдават при експозиция 817 пъти MRHD 15 mg/ден въз основа на AUC. Ефектите върху бъбреците и костите не отшумяват напълно след 1-месечен период на възстановяване.

Ситаглиптин

Бъбречна и чернодробна токсичност са наблюдавани при гризачи при стойности на системна експозиция 58 пъти по-високи от нивото на експозицията при хора, а нивото без ефект е определено на 19 пъти по-високо от това при хора. Аномалии на резците се наблюдават при

плъхове при нива на експозиция 67 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция; нивото, при което няма подобен ефект е определено на 58 пъти по-високо, съгласно резултатите от 14-седмично проучване при плъхове. Значението на тази находка при хора не е известно. Транзиторни, свързани с лечението физически прояви, някои от които предполагат наличието на неврологична токсичност, като дишане с отворена уста, саливация, повръщане на бяла пяна, атаксия, треперене, намалена активност и/или изгърбена поза се наблюдават при кучета при нива на експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на клинична експозиция. Освен това, много лека до лека костно-мускулна дегенерация се наблюдава и хистологично при дози, даващи нива на системна експозиция приблизително 23 пъти по-високи от нивото на експозиция при хора. При тези резултати, нивото без подобен ефект е при експозиция 6-кратно по-висока от нивото на клинична експозиция.

Не е установена генотоксичност на ситаглиптин в предклиничните проучвания. Ситаглиптин не е канцерогенен при мишки. При плъхове има повишена честота на чернодробни аденоми и карциноми при нива на системна експозиция, 58 пъти по-високи от тези при хора. Тъй като е доказано, че хепатотоксичността корелира с индуцирането на чернодробна неоплазия при плъхове, тази повишена честота на чернодробни тумори при плъховете вероятно е вторична, следствие от хронична хепатотоксичност при тази висока доза. Поради високата граница на безопасност (19-пъти при това ниво без ефект), тези неопластични промени не се считат за релевантни при хората.

Няма нежелани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски плъхове, които са получили ситаглиптин преди и по време на чифтосване.

В проучване върху пре-/постнаталното развитие на плъхове, ситаглиптин не показва нежелани реакции.

Проучванията върху репродуктивната токсичност показват наличието на свързана с лечението, леко увеличена честота на малформация на ребра на фетуса (липсващи, хипопластични и плаващи ребра) при поколението на плъхове при нива на системна експозиция, надвишаващи 29 пъти нивата на експозиция при хора. Токсичност на майката се наблюдавана при зайци при нива, надвишаващи 29 пъти нивата на експозиция при хора. Поради високата граница на безопасност тези находки не предполагат съществуването на съответен риск за репродуктивността при хора. Ситаглиптин се секретира в значими количества в млякото на лактиращи плъхове (съотношение мляко/плазма: 4:1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460)
Калциев хидрогенфосфат (безводен)
Кроскармелоза натрий
Натриев стеарилфумарат (E487)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)
Карнаубски восък (E903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от Al/PVC/PA/Al

Опаковки от 14, 28, 30, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Опаковки от 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1266/001

EU/1/18/1266/002

EU/1/18/1266/003

EU/1/18/1266/004

EU/1/18/1266/005

EU/1/18/1266/006

EU/1/18/1266/013

Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки

EU/1/18/1266/007

EU/1/18/1266/008

EU/1/18/1266/009

EU/1/18/1266/010

EU/1/18/1266/011

EU/1/18/1266/012

EU/1/18/1266/014

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 23 март 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства. Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/ситаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (като ситаглиптин фосфат монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1266/001 (14 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/003 (30 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/004 (30x1 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/005 (84 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/006 (90 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/013 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Steglujan 5 mg/100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglujan 5 mg/100 mg таблетки
ертуглифлозин/ситаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки
ертуглифлозин/ситаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 15 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (като ситаглиптин фосфат монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
28 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки
30x1 филмирани таблетки
84 филмирани таблетки
90 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1266/007 (14 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/008 (28 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/009 (30 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/010 (30x1 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/011 (84 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/012 (90 филмирани таблетки)
EU/1/18/1266/014 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Steglujan 15 mg/100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР ЗА STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Steglujan 15 mg/100 mg таблетки
ертуглифлозин/ситаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки ертуглифлозин/ситаглиптин (ertugliflozin/sitagliptin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Steglujan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Steglujan
3. Как да приемате Steglujan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Steglujan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Steglujan и за какво се използва

Какво представлява Steglujan

Steglujan съдържа две активни вещества, ертуглифлозин и ситаглиптин.

- Ертуглифлозин принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на натриево-глюкозен ко-транспортен 2 (SGLT2).
- Ситаглиптин принадлежи към клас лекарства, наречени DPP-4 инхибитори (дипептидил пептидаза-4 инхибитори).

За какво се използва Steglujan

- Steglujan понижава нивата на кръвната захар при възрастни пациенти (на възраст от 18 и повече години) с диабет тип 2.
- Steglujan може да се използва вместо да се приемат ертуглифлозин и ситаглиптин като отделни таблетки.
- Steglujan може да се използва самостоятелно или с някои други лекарства, които понижават кръвната захар.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Steglujan.

Как действа Steglujan

- Ертуглифлозин действа чрез блокиране на SGLT2 протеина в бъбреците. Това води до отстраняване на кръвната захар в урината Ви.

- Ситаглиптин помага да се повишат нивата на инсулин, произведен след хранене. Той също така понижава количеството захар, произведено от Вашия организъм.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин или инсулинът, който се произвежда, не действа така добре както би трябвало. Освен това организъмът Ви може да произвежда и твърде много захар. Когато това се случи, захарта (глюкозата) се натрупва в кръвта. Това може да доведе до сериозни здравословни проблеми, като сърдечни заболявания, бъбречни заболявания, слепота и лошо кръвообращение.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Steglujan

Не приемайте Steglujan:

- ако сте алергични към ертуглифлозин или ситаглиптин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди и по време на приема на Steglujan, ако:

- имате проблеми с бъбреците.
- имате или сте имали гъбични инфекции на вагината или пениса.
- някога сте имали сериозно сърдечно заболяване или ако сте получили инсулт.
- имате или сте имали заболяване на панкреаса (като панкреатит).
- имате диабет тип 1. Steglujan не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- приемате други лекарства за диабет: има по-голяма вероятност да получите ниска кръвна захар с определени лекарства;
- може да сте изложени на риск от дехидратация (например, ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина [диуретици] или понижават кръвното налягане, или сте на възраст над 65 години). Попитайте за начините за предотвратяване на обезводняването.
- имате или сте имали камъни в жлъчката, алкохолна зависимост или много високи нива на триглицериди (вид масти) в кръвта. Тези заболявания могат да повишат вероятността да получите панкреатит (вижте точка 4).
- при Вас се наблюдава бърза загуба на тегло, гадене или повръщане, стомашна болка, прекомерна жажда, ускорено и дълбоко дишане, обърканост, необичайна сънливост или умора, сладникова миризма на дъха, сладък или метален вкус в устата или различен мирис на урината или потта; незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница. Тези симптоми може да са признак на „диабетна кетоацидоза“ - проблем, който може да получите вследствие от диабета, поради повишените нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта, наблюдавани при лабораторни тестове. Рискът от развитие на диабетна кетоацидоза може да се повиши при продължително гладуване, прекомерна консумация на алкохол, дехидратация, внезапно понижаване на дозата на инсулин или повишени нужди от инсулин, поради голяма операция или сериозно заболяване.
- сте имали ампутация на долен крайник.

Важно е да преглеждате ходилата си редовно и да се придържате към всички други съвети по отношение на грижата за ходилата и адекватната хидратация, дадени от Вашия медицински специалист. Трябва незабавно да уведомите Вашия лекар, ако забележите появата на рани или промяна в цвета, или ако изпитвате някаква чувствителност или болка в ходилата. Някои проучвания сочат, че приемът на ертуглифлозин може да допринесе за увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст).

Съобщавани са случаи на възпаление на панкреаса (панкреатит) при пациенти, получаващи ситаглиптин (вж. точка 4).

Когато това лекарство се използва в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, нивото на кръвната захар може да спадне (хипогликемия). Вашият лекар може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство.

Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Глюкоза в урината

Поради механизма на действие на Steglujan, тестовете за захар (глюкоза) в урината Ви ще бъдат положителни, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Деца и юноши на възраст под 18 години не трябва да приемат това лекарство. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефикасно при употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Steglujan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално, кажете на Вашия лекар:

- ако приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици).
- ако приемате други лекарства, които понижават кръвната захар, като например инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса.
- ако приемате дигоксин (лекарство, което се използва за лечение на неравномерен сърдечен ритъм и други сърдечни проблеми). Може да се наложи да се провери нивото на дигоксин в кръвта Ви, ако го приемате едновременно със Steglujan.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали Steglujan може да увреди плода. Не трябва да приемате това лекарство по време на бременност.

Не е известно дали това лекарство преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар за най-добрия начин да храните бебето си, ако приемате Steglujan. Не трябва да приемате това лекарство, ако кърмите или планирате да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, при прием на ситаглиптин се съобщава за замаяване и сънливост, което може да повлияе на способността Ви да шофирате или да работите с машини. Не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, ако се чувствате замаяни докато приемате Steglujan.

Приемът на това лекарство в комбинация с инсулин или лекарства, които увеличават освобождаването на инсулин от панкреаса, може да доведе до силно спадане на кръвната захар (хипогликемия), което може да причини симптоми като треперене, изпотяване или промени в зрението и може да повлияе на способността Ви да шофирате и работите с машини.

3. Как да приемате Steglujan

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

По колко да приемате

- Препоръчителната доза Steglujan е една таблетка веднъж дневно.
- Дозата Steglujan, която приемате, ще зависи от Вашето състояние и от количеството ертуглифлозин и ситаглиптин, необходими за контролиране на кръвната Ви захар.
- Вашият лекар ще предпише правилната доза. Не променяйте дозата си, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го направите.

Прием на това лекарство

- Глътнете таблетката; ако имате затруднения с преглъщането, таблетката може да бъде счупена или разтрошена.
- Приемайте една таблетка всяка сутрин. Опитайте се да я вземате по едно и също време; това ще Ви помогне да си спомните да я вземете.
- Можете да приемате таблетката със или без храна.
- Трябва да продължите да спазвате диетата си и физическите упражнения, докато приемате Steglujan.

Ако сте приели повече от необходимата доза Steglujan

Ако сте приели твърде много Steglujan, веднага се свържете с лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Steglujan

Ако сте пропуснали доза, приемете я веднага щом се сетите. Ако обаче времето за следващата доза е наближило, пропуснете забравената доза и се върнете към редовната схема на прием.

Не вземайте двойна доза (две дози в един и същи ден), за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Steglujan

Не трябва да спирате приема на това лекарство, без да се консултирате с Вашия лекар. Ако спрете приема на лекарството, нивото на кръвната Ви захар може да се повиши отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Прекратете приема на Steglujan и незабавно се свържете с лекар, ако забележите някои от следните сериозни нежелани реакции:

- Силна и постоянна болка в корема (областта на стомаха), която може да стига до гърба, със или без гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на възпален панкреас (панкреатит).
- Сериозна алергична реакция (с неизвестна честота), включително обрив, уртикария, мехури по кожата/белеща се кожа и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да предизвика затруднение в дишането или гълтането. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на алергичната Ви реакция и друго лекарство за диабета.

Ако забележите някоя от сериозните нежелани реакции по-горе, спрете приема на това лекарство и незабавно се свържете с лекар.

Незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Диабетна кетоацидоза (редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това са признаците на диабетна кетоацидоза (вижте също точка „Предупреждения и предпазни мерки“):

- повишени нива на „кетонни тела“ в урината или кръвта
- бърза загуба на тегло
- гадене или повръщане
- болки в стомаха
- прекомерна жажда
- учестено и дълбоко дишане
- обърканост
- необичайна сънливост или умора
- дъх със сладка миризма, сладък или метален вкус в устата или необичайна миризма на урината или потта.

Това може да се случи независимо от нивото на кръвната захар. Вашият лекар може да реши временно или окончателно да спре лечението Ви със Steglujan.

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, незабавно се свържете с лекар или се обърнете към най-близката болница.

Свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро, ако забележите следните нежелани реакции:

Дехидратация (загуба на прекалено много вода от тялото; чести, може да засегнат до 1 на 10 души)

Симптомите на дехидратация включват:

- сухота в устата
- световъртеж, замаяност или слабост, особено когато се изправите
- припадък

Възможно е да сте по-склонни да се дехидратирате, ако:

- имате проблеми с бъбреците
- приемате лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици) или понижават кръвното налягане
- сте на възраст 65 години или повече

Ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия; чести)

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниските нива на кръвна захар и какво да правите, ако получите някой от симптомите или признаците по-долу. Лекарят може да намали дозата на Вашия инсулин или другото лекарство за диабет.

Признаците и симптомите на ниска кръвна захар могат да включват:

- главоболие
- сънливост
- раздразнителност
- глад
- световъртеж
- обърканост
- изпотяване
- чувство на нервност
- слабост
- учестен пулс

Ако забележите някоя от нежеланите реакции по-горе, свържете се с Вашия лекар възможно най-скоро.

Други нежелани реакции включват:

Много чести

- вагинална гъбична инфекция (млечница)
- ниска кръвна захар

Чести

- гъбична инфекция на пениса
- промени в уринирането, включително необходимост от по-често уриниране в по-големи количества или през нощта
- жажда
- вагинален сърбеж
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на урея в кръвта
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на общия и лошия холестерол (наречен LDL – вид масти в кръвта)
- кръвните тестове е възможно да покажат промени в количеството на червените кръвни клетки в кръвта (наречен хемоглобин)
- запек
- образуване на газове
- подуване на ръцете или краката
- грип
- главоболие
- инфекция на горните дихателни пътища
- запушен нос или хрема и възпалено гърло
- остеоартрит
- болка в ръцете или краката
- гадене/повръщане

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- кръвните тестове е възможно да покажат промени, свързани с бъбречната функция (като „креатинин“)
- болезнено уриниране
- болка в стомаха
- диария
- сънливост
- сухота в устата
- световъртеж
- сърбеж

Редки

- намален брой тромбоцити

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- проблеми с бъбреците (понякога налагащи диализа)
- болка в ставите
- болка в мускулите
- болка в гърба
- интерстициална белодробна болест
- булозен пемфигоид (вид мехури по кожата)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#),

посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство

5. Как да съхранявате Steglujan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Steglujan

- Активните вещества са ертуглифлозин и ситаглиптин.
 - Всяка филмирана таблетка Steglujan 5 mg/100 mg съдържа 5 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (като ситаглиптин фосфат монохидрат).
 - Всяка филмирана таблетка Steglujan 15 mg/100 mg съдържа 15 mg ертуглифлозин (като ертуглифлозин L-пироглутаминова киселина) и 100 mg ситаглиптин (като ситаглиптин фосфат монохидрат).
- Другите съставки са:
 - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460), калциев хидрогенфосфат (безводен), кроскармелоза натрий, натриев стеарилфумарат (E487), магнезиев стеарат (E470b).
 - Филмово покритие на таблетката: хипромелоза (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172), карнаубски восък (E903).

Как изглежда Steglujan и какво съдържа опаковката

- Steglujan 5 mg/100 mg филмирани таблетки (таблетки) са бежови филмирани таблетки с форма на бадем, с размери 12,0 x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „554“ от едната страна и гладки от другата страна.
- Steglujan 15 mg/100 mg филмирани таблетки (таблетки) са кафяви филмирани таблетки с форма на бадем, с размери 12,0 x 7,4 mm, с вдлъбнато релефно означение „555“ от едната страна и гладки от другата страна.

Steglujan се предлага в блистери (Al/PVC/PA/Al). Опаковки с 14, 28, 30, 84, 90 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери и 30 x 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
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

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ертуглифлозин/ситаглиптин, научните заключения на СНМР са, както следва:

Междинните резултати от текущо клинично изпитване с ертуглифлозин, в допълнение към стандартна терапия при пациенти с диабет тип 2, с анамнеза за установено съдово заболяване, предполагат приблизително 1,2-1,6кратно увеличен риск от ампутация на долен крайник при пациентите, лекувани с ертуглифлозин. Обширните обобщени данни за безопасност също подкрепят увеличаване на риска от ампутации при прием на ертуглифлозин. Настоящата информация в КХП „наблюдава се увеличаване на случаите на ампутация на долен крайник (предимно на пръст) при дългосрочни клинични проучвания с друг SGLT2 инхибитор“ не е достатъчна. Следователно не е приемливо да се изчака подаването на окончателните резултати от проучването МК-8835-004/В1521021 през 2020 г. Затова в точка 4.4 текстът, отнасящ се до „Ампутации на долен крайник“ трябва да се промени и листовката да се актуализира в съответствие с КХП.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ертуглифлозин/ситаглиптин СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ертуглифлозин/ситаглиптин, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.