

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Steglujan 15 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).

Steglujan 15 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπεζ χρώματος, διαστάσεων 12,0 x 7,4 mm, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «554» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

Steglujan 15 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ χρώματος, διαστάσεων 12,0 x 7,4 mm, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «555» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Steglujan ενδείκνυται σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου:

- όταν η μετφορμίνη ή/και μια σουλφονουλουρία (SU) και ένα από τα μονοσυστατικά του Steglujan δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.
- σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη αγωγή με τον συνδυασμό ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης ως ξεχωριστά δισκία.

(Για αποτελέσματα μελετών σχετικά με συνδυασμούς και επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1)

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 5 mg ερτουγλιφλοζίνης/100 mg σιταγλιπτίνης μία φορά ημερησίως. Σε ασθενείς με ανοχή στη δόση έναρξης, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 15 mg

ερτουγλιφλοζίνης/100 mg σιταγλιπτίνης, μία φορά ημερησίως, εάν χρειάζεται επιπλέον γλυκαιμικός έλεγχος.

Για ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και αλλάζουν σε Steglujan, η δόση της ερτουγλιφλοζίνης μπορεί να διατηρηθεί.

Όταν το Steglujan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης, μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή του εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Σε ασθενείς με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, συνιστάται η διόρθωση αυτής της κατάστασης πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglujan (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν δύο δόσεις του Steglujan την ίδια ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται η αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglujan και σε περιοδική βάση μετέπειτα (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν συνιστάται η έναρξη χορήγησης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) μικρότερη από 60 ml/min (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του Steglujan θα πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min/1,73 m² ή όταν η CrCl παραμένει σταθερά μικρότερη από 45 ml/min.

Ο συνδυασμός σταθερής δόσης ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ΝΤΣ) ή σε όσους υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Η ερτουγλιφλοζίνη δεν αναμένεται να είναι αποτελεσματική σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του Steglujan σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το Steglujan δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Steglujan με βάση την ηλικία. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να έχουν μειωμένη νεφρική λειτουργία. Επειδή διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν έπειτα από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης και καθώς η σιταγλιπτίνη είναι γνωστό ότι απεκκρίνεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Steglujan σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Steglujan σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Steglujan θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος μία φορά ημερησίως το πρωί, με ή χωρίς τροφή. Σε περίπτωση δυσκολιών στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί, καθώς πρόκειται για μια φαρμακοτεχνική μορφή άμεσης αποδέσμευσης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Το Steglujan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) έχει συσχετιστεί με κίνδυνο ανάπτυξης οξείας παγκρεατίτιδας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το χαρακτηριστικό σύμπτωμα της οξείας παγκρεατίτιδας: επιμέμον, σοβαρό κοιλιακό άλγος. Υποχώρηση της παγκρεατίτιδας έχει παρατηρηθεί μετά από τη διακοπή χορήγησης της σιταγλιπτίνης (με ή χωρίς υποστηρικτική αγωγή), αλλά έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά νεκρωτικής ή αιμορραγικής παγκρεατίτιδας ή/και θανάτου. Εάν πιθανολογείται παγκρεατίτιδα, η χορήγηση του Steglujan και άλλων δυνητικά υποπτευόμενων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, η χορήγηση του Steglujan δεν θα πρέπει να αρχίσει ξανά. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

Υπόταση/Μείωση ενδαγγειακού όγκου

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί ωσμωτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου. Επομένως, ενδέχεται να εμφανιστεί συμπτωματική υπόταση μετά την έναρξη χορήγησης του Steglujan (βλ. παράγραφο 4.8), ιδιαίτερος σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία (eGFR μικρότερος από 60 ml/min/1,73 m² ή CrCl μικρότερη από 60 ml/min), σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών), σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά ή σε ασθενείς υπό αντιυπερτασική θεραπεία με ιστορικό υπότασης. Πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglujan, η κατάσταση του ενδαγγειακού όγκου θα πρέπει να αξιολογείται και να διορθώνεται εάν ενδείκνυται. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για σημεία και συμπτώματα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η ερτουγλιφλοζίνη επάγει την ωσμωτική διούρηση και αυξάνει την κρεατινίνη του ορού και μειώνει τον eGFR. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού και οι μειώσεις του eGFR ήταν μεγαλύτερες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση καταστάσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσος), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης του ενδαγγειακού όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών για τους ασθενείς που λαμβάνουν το Steglujan. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της αγωγής με το Steglujan, έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

Διαβητική κετοξέωση

Σπάνια περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2) και περιστατικά έχουν αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με ερτουγλιφλοζίνη. Σε έναν αριθμό περιστατικών, η εικόνα της κατάστασης ήταν άτυπη, με μόνο ήπια αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος, κάτω από 14 mmol/l (250 mg/dl). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί με υψηλότερες δόσεις ερτουγλιφλοζίνης.

Πρέπει να εξετάζεται ο κίνδυνος διαβητικής κετοξέωσης στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή πνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους πιθανολογείται ή έχει διαγνωστεί ΔΚΟ, η αγωγή με το Steglujan θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Και στις δύο περιπτώσεις, μπορεί να γίνει επανέναρξη της αγωγής με το Steglujan μόλις σταθεροποιηθεί η κατάσταση του ασθενή.

Πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglujan, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενή που ενδέχεται να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που ενδέχεται να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία των β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (latent autoimmune diabetes in adults - LADA) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς με καταστάσεις που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή σοβαρή αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη λόγω οξείας ιατρικής πάθησης, χειρουργικής επέμβασης ή κατάχρησης οινόπνευματος. Οι αναστολείς του SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Η επανέναρξη της αγωγής με αναστολέα του SGLT2 σε ασθενείς με προηγούμενη ΔΚΟ, ενώ λάμβαναν αγωγή με αναστολέα του SGLT2, δεν συνιστάται, εκτός εάν κάποιος άλλος σαφής αιτιολογικός παράγοντας ταυτοποιηθεί και αντιμετωπιστεί.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Steglujan σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 δεν έχουν τεκμηριωθεί και το Steglujan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την αγωγή ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι η ΔΚΟ εμφανίζεται συχνά όταν ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς του SGLT2.

Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Σε μια συνεχιζόμενη κλινική μελέτη της ερτουγλιφλοζίνης που προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, παρατηρήθηκε αύξηση περίπου 1,2-1,6 φορές σε περιπτώσεις ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) στους ασθενείς που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη. Έχει παρατηρηθεί επίσης αύξηση σε περιστατικά ακρωτηριασμού κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα του SGLT2. Καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός, οι παράγοντες κινδύνου, εκτός από τους γενικούς παράγοντες κινδύνου, για τον ακρωτηριασμό είναι άγνωστοι.

Πριν από την έναρξη χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης/σιταγλιπτίνης, να εξετάζονται παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ακρωτηριασμού. Ως προληπτικά μέτρα, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά η παρακολούθηση των ασθενών με υψηλότερο κίνδυνο για περιστατικά ακρωτηριασμού και η παροχή συμβουλών στους ασθενείς σχετικά με τη σημασία της προληπτικής συστηματικής φροντίδας των ποδιών και της διατήρησης επαρκούς ενυδάτωσης. Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη σε ασθενείς που αναπτύσσουν περιστατικά που μπορεί να προηγούνται του ακρωτηριασμού, όπως δερματικό έλκος των κάτω άκρων, λοίμωξη, οστεομυελίτιδα ή γάγγραινα.

Διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας

Η αποτελεσματικότητα της ερτουγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία και η αποτελεσματικότητα είναι μειωμένη σε ασθενείς που έχουν μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς δεν υφίσταται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται έναρξη χορήγησης του Steglujan σε ασθενείς με eGFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με CrCl μικρότερη από 60 ml/min. Η χορήγηση του Steglujan θα πρέπει να διακόπτεται όταν ο eGFR παραμένει σταθερά μικρότερος από 45 ml/min/1,73 m² ή όταν η CrCl παραμένει σταθερά μικρότερη από 45 ml/min, λόγω μείωσης της αποτελεσματικότητας.

Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας συνιστάται ως εξής:

- Πριν από την έναρξη χορήγησης του Steglujan και σε περιοδική βάση κατά τη διάρκεια της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.2).
- Πιο συχνά σε ασθενείς με eGFR μικρότερο από 60 ml/min/1,73 m² ή με CrCl μικρότερη από 60 ml/min.

Υπογλυκαιμία με ταυτόχρονη χρήση ινσουλίνης και εκκριταγωγών ινσουλίνης

Η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8). Έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία όταν η σιταγλιπτίνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή μια σουλφονουρία. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Steglujan (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων

Η ερτουγλιφλοζίνη αυξάνει τον κίνδυνο μυκητιασικών λοιμώξεων των γεννητικών οργάνων. Σε δοκιμές με αναστολείς του SGLT2, ασθενείς με ιστορικό μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων και μη περιτομηθέντες άνδρες ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή.

Ουρολοιμώξεις

Η απέκκριση γλυκόζης στα ούρα μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ουρολοιμώξεων. Η συχνότητα εμφάνισης ουρολοιμώξεων δεν ήταν ιδιαίτερος διαφορετική στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,0% και 4,1%) και στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (3,9%). Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπια ή μέτρια και δεν αναφέρθηκε κάποια σοβαρή περίπτωση. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της χορήγησης ερτουγλιφλοζίνης, όταν χορηγείται αγωγή για πυελονεφρίτιδα ή ουροσήψη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχουν υπάρξει αναφορές σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με σιταγλιπτίνη (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι αντιδράσεις περιλαμβάνουν αναφυλαξία, αγγειοοίδημα και αποφολιδωτικές δερματικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson. Η εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων έλαβε χώρα εντός των πρώτων 3 μηνών έπειτα από την έναρξη της αγωγής, με ορισμένες αναφορές να εμφανίζονται μετά την πρώτη δόση. Εάν πιθανολογηθεί αντίδραση υπερευαισθησίας, η χορήγηση του Steglujan θα πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει να εκτιμηθούν άλλα πιθανά αίτια για το συμβάν και να αρχίσει εναλλακτική αγωγή για τον διαβήτη.

Πομπολυγώδες πεμφιγοειδές

Έχουν υπάρξει αναφορές πομπολυγώδους πεμφιγοειδούς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς της DPP-4, συμπεριλαμβανομένης της σιταγλιπτίνης. Εάν πιθανολογηθεί πομπολυγώδες πεμφιγοειδές, η χορήγηση του Steglujan θα πρέπει να διακοπεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μείωσης του ενδαγγειακού όγκου. Οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με μείωση του ενδαγγειακού όγκου, σε σύγκριση με τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Το Steglujan αναμένεται να έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες με το Steglujan στην καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA.

Εργαστηριακές αξιολογήσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της ερτουγλιφλοζίνης, οι ασθενείς που λαμβάνουν Steglujan θα παρουσιάζουν θετικό έλεγχο γλυκόζης στα ούρα τους. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

Παρέμβαση στη μέθοδο προσδιορισμού της 1,5-ανδρογλυκίτολης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη μέθοδο προσδιορισμού 1,5-AG δεν συνιστάται, καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι μη αξιόπιστες για την αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του SGLT2. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές μέθοδοι παρακολούθησης του γλυκαιμικού ελέγχου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί φαρμακοκινητικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με το Steglujan, ωστόσο τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη, τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες του Steglujan.

Ερτουγλιφλοζίνη

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Διουρητικά

Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να λειτουργήσει προσθετικά στη διουρητική δράση των διουρητικών και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ινσουλίνη και εκκριταγωγά ινσουλίνης

Η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουλορίες, προκαλούν υπογλυκαιμία. Η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή/και ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης. Επομένως, μπορεί να απαιτηθεί χαμηλότερη δόση ινσουλίνης ή εκκριταγωγού ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το Steglujan (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης

Ο μεταβολισμός μέσω των UGT1A9 και UGT2B7 είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, χρησιμοποιώντας σχεδιασμό μονής δόσης, υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν μεταβάλλεται από τη σιταγλιπτίνη, τη μετφορμίνη, τη γλιμεπιρίδη ή τη σιμβαστατίνη.

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων ριφαμπικίνης (επαγωγέας του UGT και του CYP) μειώνει την AUC και τη C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης κατά 39% και 15%, αντιστοίχως. Αυτή η μείωση της έκθεσης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και επομένως δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση με άλλους επαγωγείς (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη).

Η επίδραση των αναστολέων του UGT στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν έχει μελετηθεί κλινικά, αλλά πιθανή αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη, λόγω αναστολής του UGT, δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική.

Επιδράσεις της ερτουγλιφλοζίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε υγιείς εθελοντές, υποδηλώνουν ότι η ερτουγλιφλοζίνη δεν παρουσίασε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, της μετφορμίνης και της γλιμεπιρίδης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση σιμβαστατίνης με ερτουγλιφλοζίνη επέφερε 24% και 19% αύξηση της AUC και της C_{max} της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως, και 30% και 16% αύξηση της AUC και της C_{max} του οξέος της σιμβαστατίνης, αντιστοίχως. Ο μηχανισμός για τις μικρές αυξήσεις της σιμβαστατίνης και του οξέος σιμβαστατίνης είναι άγνωστος και δεν πραγματοποιείται μέσω αναστολής των OATP από την ερτουγλιφλοζίνη. Αυτές οι αυξήσεις δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές.

Σιταγλιπτίνη

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη σιταγλιπτίνη

Η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται πρωτίστως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός αποτελεί δευτερεύουσα οδό. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι το πρωτεύον ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης, είναι το CYP3A4, με συμβολή από το CYP2C8.

Ο μεταβολισμός ενδέχεται να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης σε κατάσταση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφροπάθειας τελικού σταδίου (ΝΤΣ). Για τον λόγο αυτόν, είναι πιθανό ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ριτοναβίρη, κλαριθρομυκίνη) να μπορούν να μεταβάλουν τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή ΝΤΣ.

Μελέτες αλληλεπιδράσεων που διεξήχθησαν σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ή σε υγιείς εθελοντές, υποδηλώνουν ότι η μετφορμίνη και η κυκλοσπορίνη δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

Επιδράσεις της σιταγλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων, η σιταγλιπτίνη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των ακόλουθων: μετφορμίνη, ροσιγλιταζόνη, γλυβουρίδη, σιμβαστατίνη, βαρφαρίνη και από στόματος αντισυλληπτικά.

Διγοξίνη: Η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις της διγοξίνης στο πλάσμα. Έπειτα από χορήγηση 0,25 mg διγοξίνης ταυτόχρονα με 100 mg σιταγλιπτίνης ημερησίως επί 10 ημέρες, η AUC της διγοξίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά μέσο όρο κατά 11% και η C_{max} στο πλάσμα κατά μέσο όρο κατά 18%. Δε συνιστάται προσαρμογή της δόσης της διγοξίνης. Ωστόσο, οι ασθενείς σε κίνδυνο τοξικότητας από τη διγοξίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται ως προς αυτόν, όταν η σιταγλιπτίνη και η διγοξίνη χορηγούνται ταυτόχρονα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του Steglujan σε έγκυες γυναίκες. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση ερτουγλιφλοζίνης σε έγκυες γυναίκες. Με βάση αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα, η ερτουγλιφλοζίνη ενδέχεται να επηρεάσει την ανάπτυξη και ωρίμανση των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, το Steglujan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την παρουσία του Steglujan ή των μεμονωμένων συστατικών του στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο βρέφος που θηλάζει ή τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε θηλάζοντα πειραματόζωα με τα συνδυασμένα συστατικά του Steglujan. Η ερτουγλιφλοζίνη και η σιταγλιπτίνη υπάρχουν στο μητρικό γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η ερτουγλιφλοζίνη παρουσίασε επιδράσεις στους απογόνους θηλαζόντων αρουραίων.

Παρατηρήθηκαν φαρμακολογικά διαμεσολαβούμενες επιδράσεις σε νεαρούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η ωρίμανση του νεφρού στον άνθρωπο συμβαίνει *in utero* και κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών ζωής, οπότε και ενδέχεται να υπάρξει έκθεση λόγω θηλασμού, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα νεογνά/βρέφη. Το Steglujan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την περίοδο θηλασμού.

Γονιμότητα

Η επίδραση του Steglujan στη γονιμότητα στον άνθρωπο δεν έχει μελετηθεί. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της ερτουγλιφλοζίνης ή της σιταγλιπτίνης στη γονιμότητα σε μελέτες με πειραματόζωα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Steglujan δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, κατά την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων, θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι έχουν αναφερθεί ζάλη και υπνηλία με τη σιταγλιπτίνη. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να επιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν το Steglujan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή με ένα εκκριταγωγό ινσουλίνης και σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση του ενδαγγειακού όγκου, όπως η ζάλη θέσης (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ερτουγλιφλοζίνη και Σιταγλιπτίνη

Η ασφάλεια των ταυτόχρονα χορηγούμενων ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη έχει αξιολογηθεί σε 990 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έλαβαν αγωγή επί 26 εβδομάδες σε τρεις μελέτες: μια παραγοντική μελέτη ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά, μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg ως επιπρόσθετη θεραπεία σε σιταγλιπτίνη 100 mg και μεταφορμίνη μία φορά ημερησίως και μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αρχικής θεραπείας με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή 15 mg μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.1). Η συχνότητα εμφάνισης και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτές τις τρεις μελέτες ήταν παρόμοια με εκείνα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με την ερτουγλιφλοζίνη και περιγράφονται παρακάτω στον Πίνακα 1. Δεν ταυτοποιήθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες σε αυτές τις τρεις δοκιμές που περιλάμβαναν σιταγλιπτίνη, σε σχέση με τις τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ερτουγλιφλοζίνη (βλ. παρακάτω).

Ερτουγλιφλοζίνη

Συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών

Η κύρια αξιολόγηση της ασφάλειας διεξήχθη σε μια συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών, διάρκειας 26 εβδομάδων. Η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε μία δοκιμή και ως επιπρόσθετη θεραπεία σε δύο δοκιμές (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτά τα δεδομένα αντανάκλουν την έκθεση 1.029 ασθενών σε ερτουγλιφλοζίνη, με μέση διάρκεια έκθεσης περίπου 25 εβδομάδες. Οι ασθενείς λάμβαναν ερτουγλιφλοζίνη 5 mg (N=519), ερτουγλιφλοζίνη 15 mg (N=510) ή εικονικό φάρμακο (N=515) μία φορά ημερησίως.

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα ήταν αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Σοβαρή διαβητική κετοξέωση εμφανίστηκε σπάνια. Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» για συχνότητες και βλ. παράγραφο 4.4.

Σιταγλιπτίνη

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης παγκρεατίτιδας και αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Έχει αναφερθεί υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία (4,7%-13,8%) και ινσουλίνη (9,6%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και την κατηγορία/οργανικό σύστημα (ΚΟΚ). Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Πολύ συχνές	Αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των γυναικείων γεννητικών οργάνων ^{*,†,1}
Συχνές	Βαλανίτιδα από κάντιντα και άλλες μυκητιασικές λοιμώξεις των ανδρικών γεννητικών οργάνων ^{*,†,1}
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Σπάνιες	Θρομβοπενία ²
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Μη γνωστές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων ^{*,α,2}
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υπογλυκαιμία ^{*,†,1,2}
Σπάνιες	Διαβητική κετοξέωση ^{*,†,1}
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία ² Ζάλη ²
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Μη γνωστές	Διάμεση πνευμονοπάθεια ^{α,2}
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές	Δυσκοιλιότητα ² Έμετος ^{α,2} Οξεία παγκρεατίτιδα ^{α,*,β,2} Θανατηφόρα και μη θανατηφόρα αιμορραγική και νεκρωτική παγκρεατίτιδα ^{*,α,2}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Όχι συχνές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές	Κνησμός ^{α,2} Αγγειοίδημα ^{α,*,2} Εξάνθημα ^{α,*,2} Κνίδωση ^{α,*,2} Δερματική αγγειίτιδα ^{α,*,2} Αποφολιδωτικές δερματικές καταστάσεις συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson ^{α,*,2}
Μη γνωστές	Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές ^{α,*,2}
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές	Αρθραλγία ^{α,2} Μυαλγία ^{α,2} Οσφυαλγία ^{α,2} Αρθροπάθεια ^{α,2}
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Μείωση ενδαγγειακού όγκου ^{*,†,1}

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Συχνότητα	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές Όχι συχνές	Αυξημένη ούρηση ^{‡,1} Δυσουρία ¹ , Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος ^{‡,1}
Μη γνωστές Μη γνωστές	Μειωμένη νεφρική λειτουργία ^{α,2} Οξεία νεφρική ανεπάρκεια ^{α,2}
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Συχνές	Αιδοιοκολπικός κνησμός ¹
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Δίψα ^{§,1}
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές	Λιπίδια ορού μεταβληθέντα ^{¶,1} , Αιμοσφαιρίνη αυξημένη ^{¶,1} , Αζωτο ουρίας αίματος (BUN) αυξημένο ^{¶,1}

¹ Ανεπιθύμητη ενέργεια με την ερτουγλιφλοζίνη.

² Ανεπιθύμητη ενέργεια με τη σιταγλιπτίνη.

* Βλ. Παράγραφο 4.4.

† Βλ. υποπαραγράφους παρακάτω για επιπρόσθετες πληροφορίες.

‡ Περιλαμβάνει: πολλακτουρία, επιτακτική ούρηση, πολουρία, αποβολή ούρων αυξημένη και νυκτουρία.

§ Περιλαμβάνει: δίψα και πολυδιψία.

¶ Οι μέσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για την LDL-C 5,8% και 8,4% έναντι 3,2%, για την ολική χοληστερόλη 2,8% και 5,7% έναντι 1,1%. Ωστόσο, για την HDL-C ήταν 6,2% και 7,6% έναντι 1,9%. Οι διάμεσες ποσοστιαίες μεταβολές από την αρχική τιμή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως, ήταν για τα τριγλυκερίδια -3,9% και -1,7% έναντι 4,5%.

** Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν τουλάχιστον 1 αύξηση αιμοσφαιρίνης > 2,0 g/dl ήταν υψηλότερη στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg (4,7% και 4,1%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (0,6%).

¶¶ Η αναλογία των ατόμων που εμφάνισαν οποιαδήποτε αύξηση τιμών BUN \geq 50% και τιμή >ULN (ανώτατο φυσιολογικό όριο) ήταν αριθμητικώς υψηλότερη στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και υψηλότερη στην ομάδα 15 mg (7,9% και 9,8%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (5,1%).

^α Ανεπιθύμητες ενέργειες που ταυτοποιήθηκαν μέσω παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

[‡] Βλ. την Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS παρακάτω.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μείωση ενδαγγειακού όγκου (ερτουγλιφλοζίνη)

Η ερτουγλιφλοζίνη προκαλεί οσμωτική διούρηση, που μπορεί να οδηγήσει σε συστολή του ενδαγγειακού όγκου και ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τη μείωση ενδαγγειακού όγκου (αφυδάτωση, ζάλη θέσης, προσυγκοπή, συγκοπή, υπόταση και ορθοστατική υπόταση) ήταν χαμηλή (< 2%) και όχι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων ερτουγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου. Στις αναλύσεις υποομάδων στην ευρύτερη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών Φάσης 3, άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m², άτομα ηλικίας \geq 65 ετών και άτομα που λάμβαναν διουρητικά, είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μείωσης του ενδαγγειακού όγκου στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης σε σχέση με την ομάδα παράγοντα σύγκρισης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Σε άτομα με eGFR < 60 ml/min/1,73 m², η συχνότητα εμφάνισης ήταν 5,1%, 2,6% και 0,5% για τις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και παράγοντα σύγκρισης και για άτομα με eGFR 45 έως < 60 ml/min/1,73 m², η συχνότητα εμφάνισης ήταν 6,4%, 3,7% και 0% αντιστοίχως.

Υπογλυκαιμία (ερτουγλιφλοζίνη)

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, η συχνότητα εμφάνισης τεκμηριωμένης υπογλυκαιμίας ήταν αυξημένη με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg (5,0% και 4,5%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (2,9%). Σε αυτόν τον πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 0,4% σε κάθε ομάδα. Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών περιστατικών στις ομάδες ερτουγλιφλοζίνης ήταν 2,6% και στις δύο ομάδες και 0,7% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Όταν χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετη θεραπεία στη μετφορμίνη, η συχνότητα εμφάνισης

υπογλυκαιμικών περιστατικών ήταν 7,2% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, 7,8% στην ομάδα ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και 4,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη προστέθηκε στη μετορμίνη και συγκρίθηκε με τη σουλφονουρία, η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν υψηλότερη για τη σουλφονουρία (27%) σε σύγκριση με την ερτουγλιφλοζίνη (5,6% και 8,2% για ερτουγλιφλοζίνη 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που λάμβαναν ινσουλίνες, σουλφονουρία ή μεγλιτινίδες ως βασική φαρμακευτική αγωγή, η τεκμηριωμένη υπογλυκαιμία ήταν 36%, 27% και 36% για την ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, την ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και το εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.5).

Διαβητική Κετοξέωση (ερτουγλιφλοζίνη)

Σε ολόκληρο το κλινικό πρόγραμμα για την ερτουγλιφλοζίνη, η κετοξέωση ταυτοποιήθηκε σε 3 από τους 3.409 (0,1%) ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και σε 0,0% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με παράγοντα σύγκρισης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κρεατινίνη αίματος αυξημένη/Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος και συμβάματα σχετιζόμενα με τους νεφρούς (ερτουγλιφλοζίνη)

Οι αρχικές αυξήσεις της μέσης κρεατινίνης και μειώσεις του μέσου eGFR, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ήταν γενικά παροδικές κατά τη διάρκεια της συνεχόμενης αγωγής. Οι ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία κατά την έναρξη είχαν μεγαλύτερες μέσες μεταβολές, οι οποίες δεν επέστρεψαν στις αρχικές τιμές την Εβδομάδα 26. Οι μεταβολές αυτές αναστράφηκαν έπειτα από διακοπή της αγωγής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τους νεφρούς (π.χ. οξεία νεφρική βλάβη, νεφρική δυσλειτουργία, οξεία προνεφρική ανεπάρκεια) ενδέχεται να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη, ιδιαίτερος σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, όπου η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με τους νεφρούς ήταν 2,5%, 1,3% και 0,6% σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως.

Μυκητιασικές λοιμώξεις γεννητικών οργάνων (ερτουγλιφλοζίνη)

Στη συγκεντρωτική ανάλυση τριών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών, μυκητιασικές λοιμώξεις γυναικείων γεννητικών οργάνων (π.χ. καντιντίαση γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη γεννητικών οργάνων, λοίμωξη κόλπου, αιδοιίτιδα, αιδοιοκολπική καντιντίαση, αιδοιοκολπική μυκητιασική λοίμωξη, αιδοιοκολπίτιδα) εμφανίστηκαν στο 9,1%, 12% και 3,0% των γυναικών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Στις γυναίκες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,6% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.4).

Στην ίδια συγκεντρωτική ανάλυση, μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων (π.χ. βαλανίτιδα από κάντιντα, βαλανοποσθίτιδα, λοίμωξη γεννητικών οργάνων, μυκητιασική λοίμωξη των γεννητικών οργάνων) εμφανίστηκαν στο 3,7%, 4,2% και 0,4% των ανδρών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Μυκητιασικές λοιμώξεις ανδρικών γεννητικών οργάνων εμφανίστηκαν πιο συχνά σε μη περιτομηθέντες άνδρες. Στους άνδρες, διακοπή λόγω μυκητιασικών λοιμώξεων γεννητικών οργάνων συνέβη στο 0,2% και 0% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη και εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αναφέρθηκε φίμωση και σε ορισμένες περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε περιτομή (βλ. παράγραφο 4.4).

Σιταγλιπτίνη

Επιπροσθέτως των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται στον πίνακα παραπάνω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ανεξαρτήτως της αιτιολογικής συσχέτισης με τη φαρμακευτική αγωγή, και που εμφανίστηκαν τουλάχιστον στο 5% και πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη, περιλάμβαναν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος

και ρινοφαρυγγίτιδα. Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, ανεξαρτήτως της αιτιολογικής συσχέτισης με τη φαρμακευτική αγωγή, και που εμφανίστηκαν πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη (οι οποίες δεν έφτασαν στο επίπεδο του 5%, αλλά εμφανίστηκαν με συχνότητα > 0,5% υψηλότερη με τη σιταγλιπτίνη, από ότι στην ομάδα ελέγχου), περιλάμβαναν οστεοαρθρίτιδα και άλγος των άκρων.

Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε μελέτες συνδυαστικής χρήσης της σιταγλιπτίνης με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, από ότι σε μελέτες μονοθεραπείας με σιταγλιπτίνη. Αυτές περιλάμβαναν υπογλυκαιμία (συχνότητα πολύ συχνή με τον συνδυασμό σουλφονουρίας και μετφορμίνης), γρίππη (συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)), ναυτία και έμετο (συχνή με μετφορμίνη), μετεωρισμό (συχνή με μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη), δυσκοιλιότητα (συχνή με τον συνδυασμό σουλφονουρίας και μετφορμίνης), περιφερικό οίδημα (συχνή με πιογλιταζόνη ή με τον συνδυασμό πιογλιταζόνης και μετφορμίνης), υπνηλία και διάρροια (όχι συχνή με μετφορμίνη) και ξηροστομία (όχι συχνή με ινσουλίνη (με ή χωρίς μετφορμίνη)).

TECOS (δοκιμή αξιολόγησης καρδιαγγειακών εκβάσεων με σιταγλιπτίνη)

Η μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας με σιταγλιπτίνη (TECOS) περιλάμβανε 7.332 ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη, 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν ≥ 30 και < 50 ml/min/1,73 m²) και 7.339 ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Και οι δύο αγωγές προστέθηκαν στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των τοπικών προτύπων για την HbA1c και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η συνολική συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς που λάμβαναν σιταγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη ή/και μια σουλφονουρία κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,7% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη και 2,5% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που δεν χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη ή/και μια σουλφονουρία κατά την έναρξη, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 1,0% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη και 0,7% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης των επιβεβαιωμένων επεισοδίων παγκρεατίτιδας ήταν 0,3% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με σιταγλιπτίνη και 0,2% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το Steglujan, να λαμβάνονται τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα (π.χ. αφαίρεση του μη απορροφημένου υλικού από τον γαστρεντερικό σωλήνα, πραγματοποίηση κλινικής παρακολούθησης, συμπεριλαμβανομένης της λήψης ηλεκτροκαρδιογραφήματος, και εφαρμογή υποστηρικτικής αγωγής) όπως υπαγορεύεται από την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Ερτουγλιφλοζίνη

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επέδειξε οποιαδήποτε τοξικότητα σε υγιή άτομα σε μονές από στόματος δόσεις έως 300 mg και σε πολλαπλές δόσεις έως 100 mg ημερησίως επί 2 εβδομάδες. Δεν ταυτοποιήθηκαν δυνητικά οξέα συμπτώματα και σημεία υπερδοσολογίας. Η αφαίρεση της ερτουγλιφλοζίνης μέσω αιμοκάθαρσης δεν έχει μελετηθεί.

Σιταγλιπτίνη

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, χορηγήθηκαν εφάπαξ δόσεις έως 800 mg σιταγλιπτίνης. Παρατηρήθηκαν ελάχιστες αυξήσεις του QTc, μη θεωρούμενες κλινικά σημαντικές, σε μια μελέτη με δόση 800 mg σιταγλιπτίνης. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από 800 mg σε κλινικές μελέτες. Σε Φάσης I μελέτες πολλαπλών δόσεων, δεν παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τη δόση κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες με σιταγλιπτίνη, σε δόσεις έως 600 mg ημερησίως για χρονικές περιόδους έως 10 ημέρες και έως 400 mg ημερησίως για χρονικές περιόδους έως 28 ημέρες.

Η σιταγλιπτίνη είναι μετρίως διυλίσιμη. Σε κλινικές μελέτες, περίπου το 13,5% της δόσης αφαιρέθηκε σε μια συνεδρία αιμοκάθαρσης διάρκειας 3 έως 4 ωρών. Το ενδεχόμενο παρατεταμένης αιμοκάθαρσης μπορεί να εξεταστεί εάν κριθεί κλινικά κατάλληλη. Δεν είναι γνωστό εάν η σιταγλιπτίνη είναι διυλίσιμη μέσω περιτοναιοδιύλισης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον διαβήτη, συνδυασμοί από στόματος χορηγούμενων φαρμάκων που μειώνουν τη γλυκόζη αίματος, κωδικός ATC: A10BD24.

Μηχανισμός δράσης

Το Steglujan συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικούς παράγοντες με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την ερτουγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του SGLT2, και τη φωσφορική σιταγλιπτίνη, έναν αναστολέα της DPP-4.

Ερτουγλιφλοζίνη

Ο SGLT2 είναι ο κυρίαρχος μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το σπειραματικό διήθημα στην κυκλοφορία. Η ερτουγλιφλοζίνη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας του SGLT2. Αναστέλλοντας τον SGLT2, η ερτουγλιφλοζίνη μειώνει τη νεφρική επαναρρόφηση της διηθημένης γλυκόζης και χαμηλώνει το νεφρικό όριο για τη γλυκόζη, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα.

Σιταγλιπτίνη

Η σιταγλιπτίνη είναι μέλος μιας κατηγορίας από στόματος αντιπεργλυκαιμικών παραγόντων που ονομάζονται αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4). Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου που παρατηρείται με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να διαμεσολαβείται μέσω αύξησης των επιπέδων των ενεργών ορμονών που ονομάζονται ινκρετίνες. Οι ορμόνες ινκρετίνες, συμπεριλαμβανομένου του προσομοιάζοντος προς τη γλυκαγόνη πεπτιδίου-1 (GLP-1) και του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πολυπεπτιδίου (GIP), απελευθερώνονται από το έντερο καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδα αυξάνονται σε απόκριση ενός γεύματος. Οι ινκρετίνες αποτελούν μέρος ενός ενδογενούς συστήματος, που εμπλέκεται στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος είναι φυσιολογικές ή αυξημένες, τα GLP-1 και GIP αυξάνουν τη σύνθεση και την απελευθέρωση της ινσουλίνης από τα βήτα κύτταρα του παγκρέατος, μέσω ενδοκυττάρων οδών σηματοδότησης, όπου εμπλέκεται η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP). Η αγωγή με GLP-1 ή με αναστολείς DPP-4 σε πρότυπα πειραματόζωα με διαβήτη τύπου 2, έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την απόκριση των βήτα κυττάρων στη γλυκόζη και ότι διεγείρει τη βιοσύνθεση και απελευθέρωση της ινσουλίνης. Σε υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, η πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς ενισχύεται. Επιπροσθέτως, το GLP-1 μειώνει την έκκριση γλυκαγόνης από τα άλφα κύτταρα του παγκρέατος. Μειωμένες συγκεντρώσεις γλυκαγόνης, μαζί με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ, προκαλώντας μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Οι επιδράσεις του GLP-1 και του GIP είναι γλυκοζοεξαρτώμενες κατά τέτοιο τρόπο ώστε, όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης αίματος είναι χαμηλές, δεν παρατηρούνται διέγερση απελευθέρωσης ινσουλίνης και καταστολή της έκκρισης

γλυκαγόνης από το GLP-1. Τόσο για το GLP-1 όσο και για το GIP, η διέγερση απελευθέρωσης ινσουλίνης ενισχύεται καθώς η γλυκόζη ανέρχεται πάνω από τις φυσιολογικές συγκεντρώσεις. Επιπλέον, το GLP-1 δεν επηρεάζει τη φυσιολογική απόκριση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία. Η δραστηριότητα των GLP-1 και GIP περιορίζεται από το ένζυμο DPP-4, που υδρολύει ταχέως τις ορμόνες ινκρετίνες προς παραγωγή αδρανών προϊόντων. Η σιταγλιπτίνη αποτρέπει την υδρόλυση των ορμονών ινκρετινών από τη DPP-4, αυξάνοντας με τον τρόπο αυτόν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των δραστικών μορφών των GLP-1 και GIP. Αυξάνοντας τα επίπεδα των ενεργών ινκρετινών, η σιταγλιπτίνη αυξάνει την απελευθέρωση ινσουλίνης και μειώνει τα επίπεδα γλυκαγόνης κατά γλυκοζοεξαρτώμενο τρόπο. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία, αυτές οι μεταβολές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκαγόνης οδηγούν σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης A_{1c} (HbA_{1c}) και σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής γλυκόζης. Ο γλυκοζοεξαρτώμενος μηχανισμός δράσης της σιταγλιπτίνης είναι διαφορετικός από τον μηχανισμό των σουλφονουριδίων, που αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης ακόμα και όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλά και ενδέχεται να προκαλέσουν υπογλυκαιμία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε φυσιολογικά άτομα. Η σιταγλιπτίνη είναι ένας ισχυρός και υψηλά εκλεκτικός αναστολέας του ενζύμου DPP-4 και δεν αναστέλλει τα στενώς σχετιζόμενα ένζυμα DPP-8 ή DPP-9 σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις.

Σε μια μελέτη δύο ημερών σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη μόνη της αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1, ενώ η μετορμίνη μόνη της αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού και ολικού GLP-1 σε παρόμοιο βαθμό. Η ταυτόχρονη χορήγηση σιταγλιπτίνης και μετορμίνης είχε προσθετική επίδραση στις συγκεντρώσεις του ενεργού GLP-1. Η σιταγλιπτίνη, όχι όμως η μετορμίνη, αύξησε τις συγκεντρώσεις του ενεργού GIP.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Ερτουγλιφλοζίνη

Απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα και όγκος των ούρων

Παρατηρήθηκαν εξαρτώμενες από τη δόση αυξήσεις στην ποσότητα της γλυκόζης που απεκκρίνεται στα ούρα, σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έπειτα από χορήγηση εφάπαξ και πολλαπλών δόσεων ερτουγλιφλοζίνης. Η μοντελοποίηση δόσης-απόκρισης υποδεικνύει ότι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg έχουν ως αποτέλεσμα σχεδόν μέγιστη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα (UGE) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, παρέχοντας το 87% και το 96% της μέγιστης αναστολής, αντιστοίχως.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ερτουγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη έχουν μελετηθεί σε 3 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και με ενεργό παράγοντα σύγκρισης, Φάσης 3 κλινικές μελέτες με συμμετοχή 1.985 ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Και στις 3 μελέτες, η φυλετική κατανομή κυμαινόταν από 72,9% έως 90,4% Λευκοί, 0,0% έως 20,3% Ασιάτες, 1,9% έως 4,5% Μαύροι και 4,8% έως 5,4% Άλλοι. Οι Ισπανόφωνοι ή Λατινόφωνοι ασθενείς αποτελούσαν το 15,6% έως 36,1% του πληθυσμού. Η μέση ηλικία των ασθενών σε αυτές τις 3 μελέτες κυμαινόταν από 55,1 έως 59,1 έτη (εύρος 21 έτη έως 85 έτη). Και στις 3 μελέτες, 16,2% έως 29,9% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και 2,3% έως 2,8% ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών.

Παραγοντική μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετορμίνη

Ένα σύνολο 1.233 ασθενών με διαβήτη τύπου 2 συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σύγκρισης μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη 100 mg, σε σύγκριση με τα μεμονωμένα συστατικά. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μονοθεραπεία μετορμίνης (≥ 1.500 mg/ημέρα),

τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα πέντε σκέλη αγωγής με ενεργό παράγοντα σύγκρισης: ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή 15 mg, σιταγλιπτίνη 100 mg ή σιταγλιπτίνη 100 mg σε συνδυασμό με 5 mg ή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια παραγοντική μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη και σιταγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη, σε σύγκριση με μόνο τα μεμονωμένα συστατικά*

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Σιταγλιπτίνη 100 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg + Σιταγλιπτίνη 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Διαφορά από Σιταγλιπτίνη				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
(μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)					
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Σωματικό βάρος (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Διαφορά από τη Σιταγλιπτίνη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, τον eGFR κατά την έναρξη και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με την αντίστοιχη δόση ερτουγλιφλοζίνης ή σιταγλιπτίνης (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Η ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία συνδυασμού με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη

Ένα σύνολο 463 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με μετφορμίνη ($\geq 1,500$ mg/ημέρα) και σιταγλιπτίνη 100 mg μία φορά ημερησίως, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, 26 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg, ερτουγλιφλοζίνη 15 mg ή εικονικό φάρμακο, χορηγούμενα μία φορά ημερησίως επιπροσθέτως της συνέχισης της βασικής θεραπείας με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια μελέτη με ερτουγλιφλοζίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό με μετφορμίνη και σιταγλιπτίνη*

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,1	8,0	8,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Ασθενείς [N (%)] με HbA1c <7%	50 (32,1)[‡]	61 (39,9)[‡]	26 (17,0)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	87,6	86,6	86,5
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν αγωγή, οι οποίοι είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη ως προς την αγωγή, τον χρόνο, την προηγούμενη αντιπεργλυκαϊμική φαρμακευτική αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Θεραπεία συνδυασμού ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης

Ένα σύνολο 291 ασθενών με διαβήτη τύπου 2, που ελέγχονταν ανεπαρκώς με δίαιτα και άσκηση, συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, 26 εβδομάδων μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ερτουγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη. Αυτοί οι ασθενείς, που δεν λάμβαναν οποιαδήποτε βασική αντιπεργλυκαϊμική αγωγή, τυχαιοποιήθηκαν σε ερτουγλιφλοζίνη 5 mg ή ερτουγλιφλοζίνη 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη (100 mg) ή σε εικονικό φάρμακο μία φορά ημερησίως (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Αποτελέσματα την Εβδομάδα 26 από μια μελέτη θεραπείας συνδυασμού ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης*

	Ερτουγλιφλοζίνη 5 mg + Σιταγλιπτίνη	Ερτουγλιφλοζίνη 15 mg + Σιταγλιπτίνη	Εικονικό φάρμακο
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	8,9	9,0	9,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Ασθενείς [n (%)] με HbA1c < 7%	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Σωματικό Βάρος (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Κατά την έναρξη (μέση τιμή)	90,8	91,3	95,0
Μεταβολή από την έναρξη (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων [†] , 95% ΔΕ)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* Ο αριθμός N περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης και είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση της μεταβλητής της έκβασης.

[†] Μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων προσαρμοσμένη με βάση ένα διαχρονικό μοντέλο που περιλαμβάνει όρους για την αγωγή, τον χρόνο και την αλληλεπίδραση του χρόνου ανά αγωγή.

[‡] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

[§] p < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (με βάση συγκρίσεις προσαρμοσμένων λόγων πιθανοτήτων από ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, χρησιμοποιώντας πολλαπλούς υπολογισμούς για ελλείπουσες τιμές δεδομένων).

Γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της FPG. Για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg, αντιστοίχως, οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της FPG ήταν 1,92 και 2,44 mmol/l ως μονοθεραπεία, 1,48 και 2,12 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και 1,40 και 1,74 mmol/l ως επιπρόσθετη αγωγή στη μετφορμίνη και τη σιταγλιπτίνη.

Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης επέφερε σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις της FPG, σε σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη ή ερτουγλιφλοζίνη ή με εικονικό φάρμακο. Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg και σιταγλιπτίνης επέφερε σταδιακές μειώσεις της FPG, ίσες προς 0,46 έως 0,65 mmol/l, σε σύγκριση με μόνο ερτουγλιφλοζίνη ή ίσες προς 1,02 έως 1,28 mmol/l, σε σύγκριση με μόνο σιταγλιπτίνη. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη ήταν 2,16 και 2,56 mmol/l.

Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με αρχική HbA1c ≥ 10%

Στη μελέτη των ασθενών που δεν ελέγχονταν επαρκώς με μετφορμίνη και με αρχική HbA1c από 7,5-11,0%, μεταξύ της υποομάδας ασθενών με αρχική HbA1c ≥ 10%, ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg με σιταγλιπτίνη επέφερε μειώσεις της HbA1c ίσες προς 2,35% και 2,66%, αντιστοίχως, σε σύγκριση με μειώσεις ίσες προς 2,10%, 1,30% και 1,82% για τις δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg, ερτουγλιφλοζίνης 15 mg και για τη σιταγλιπτίνη μόνο, αντιστοίχως.

Μεταγευματική γλυκόζη

Όταν χρησιμοποιήθηκαν σε μονοθεραπεία, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 και 15 mg επέφεραν στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της μεταγευματικής γλυκόζης (PPG) 2 ωρών, ίσες προς 3,83 και 3,74 mmol/l.

Ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 ή 15 mg με σιταγλιπτίνη επέφερε στατιστικά σημαντικές, διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο μειώσεις της PPG 2 ωρών, ίσες προς 3,46 και 3,87 mmol/l.

Αρτηριακή πίεση

Έπειτα από 26 εβδομάδες αγωγής, ο συνδυασμός ερτουγλιφλοζίνης 5 mg ή 15 mg και σιταγλιπτίνης 100 mg επέφερε στατιστικά σημαντικές μειώσεις της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) σε σύγκριση με τη σιταγλιπτίνη μόνο (-2,8 και -3,0 mmHg για E5/Σ100 και E15/Σ100, αντιστοίχως) ή με το εικονικό φάρμακο (-4,4 και -6,4 mmHg για E5/Σ100 και E15/Σ100, αντιστοίχως). Επιπροσθέτως, όταν προστέθηκαν στη βασική θεραπεία μετφορμίνης και σιταγλιπτίνης, οι δόσεις ερτουγλιφλοζίνης 5 mg και 15 mg επέφεραν στατιστικά σημαντικές μειώσεις, ως προς το εικονικό φάρμακο, της ΣΑΠ, ίσες προς 2,9 mmHg και 3,9 mmHg, αντιστοίχως.

Ανάλυση υποομάδων

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λάμβαναν αγωγή με ερτουγλιφλοζίνη σε συνδυασμό με σιταγλιπτίνη, η βελτίωση της HbA_{1c} ήταν παρόμοια σε όλες τις υποομάδες που ορίζονταν από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Καρδιαγγειακή Μελέτη Ασφάλειας TECOS

Η TECOS ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 14.671 ασθενείς στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, με HbA_{1c} \geq 6,5 έως 8,0% και με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, που λάμβαναν σιταγλιπτίνη (7.332) 100 mg ημερησίως (ή 50 mg ημερησίως εάν η αρχική eGFR ήταν \geq 30 και $<$ 50 ml/min/1,73 m²) ή εικονικό φάρμακο (7.339), προστιθέμενα στη συνήθη αγωγή με στόχο την επίτευξη των τοπικών προτύπων για την HbA_{1c} και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m² δεν εντάχθηκαν στη μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε 2.004 ασθενείς ηλικίας \geq 75 ετών και 3.324 ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (eGFR $<$ 60 ml/min/1,73 m²).

Κατά την πορεία της μελέτης, η συνολική εκτιμώμενη μέση (TA) διαφορά στην HbA_{1c} μεταξύ των ομάδων σιταγλιπτίνης και εικονικού φαρμάκου ήταν 0,29% (0,01), 95% ΔΕ (-0,32, -0,27), p $<$ 0,001. Το κύριο καρδιαγγειακό καταληκτικό σημείο ήταν σύνθεση της πρώτης εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή νοσηλείας για ασταθή στηθάγχη. Τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την πρώτη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, την πρώτη εμφάνιση των μεμονωμένων συνιστωσών του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου, τη θνησιμότητα από οποιοδήποτε αίτιο και τις εισαγωγές σε νοσοκομείο για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Έπειτα από μια διάμεση χρονική περίοδο παρακολούθησης 3 ετών, η σιταγλιπτίνη, όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία, δεν αύξησε τον κίνδυνο μείζονων καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών ή τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία χωρίς σιταγλιπτίνη, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5: Ποσοστά σύνθετων καρδιαγγειακών εκβάσεων και βασικών δευτερευουσών εκβάσεων

	Σταγλιπτίνη 100 mg		Εικονικό φάρμακο		Αναλογία Κινδύνου (95% ΔΕ)	Τιμή-p [†]
	N (%)	Ποσοστό εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη*	N (%)	Ποσοστό εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη*		
Ανάλυση στον Πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας						
Αριθμός ασθενών	7.332		7.339			
Κύριο Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο (Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Δευτερεύων Σύνθετο Καταληκτικό Σημείο (Καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Δευτερεύουσα Έκβαση						
Καρδιαγγειακός θάνατος	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Όλα τα εμφράγματα του μυοκαρδίου (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Όλα τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θανατηφόρα και μη θανατηφόρα)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Θάνατος από οποιοδήποτε αίτιο	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Το ποσοστό εμφάνισης ανά 100 ασθενείς-έτη υπολογίζεται ως $100 \times$ (συνολικός αριθμός ασθενών με ≥ 1 συμβάν κατά τη διάρκεια της επιλέξιμης περιόδου έκθεσης ανά συνολικό αριθμό ασθενών-ετών της παρακολούθησης).

[†] Με βάση ένα μοντέλο Cox στρωματοποιημένο ανά περιοχή. Για τα σύνθετα καταληκτικά σημεία, οι τιμές-p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία μη κατωτερότητας με στόχο να δείξει ότι η αναλογία κινδύνου είναι μικρότερη από 1,3. Για όλα τα άλλα καταληκτικά σημεία, οι τιμές-p αντιστοιχούν σε μια δοκιμασία διαφορών στις αναλογίες κινδύνου.

[‡] Η ανάλυση της νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια προσαρμόστηκε με βάση το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας κατά την έναρξη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Steglujan σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αγωγή του διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Steglujan

Το Steglujan έχει δείχθει ότι είναι βιοϊσοδύναμο με την ταυτόχρονη χορήγηση των αντίστοιχων δόσεων των δισκίων ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης.

Οι επιδράσεις ενός πλούσιου σε λιπαρά γεύματος στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης και της σιταγλιπτίνης, όταν χορηγούνται ως δισκία Steglujan, είναι συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν αναφερθεί για τα μεμονωμένα δισκία. Η χορήγηση του Steglujan με τροφή μείωσε τη C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης κατά 29% και δεν είχε σημαντική επίδραση στην AUC_{inf} της ερτουγλιφλοζίνης ή την AUC_{inf} και τη C_{max} της σιταγλιπτίνης.

Ερτουγλιφλοζίνη

Γενική εισαγωγή

Η φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης είναι παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η μέση AUC και C_{max} σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα ήταν 398 ng·hr/ml και 81 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 5 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως και 1.193 ng·hr/ml και 268 ng/ml, αντιστοίχως, με αγωγή 15 mg ερτουγλιφλοζίνης μία φορά ημερησίως. Η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από 4 έως 6 ημέρες δοσολογίας μία φορά ημερησίως με ερτουγλιφλοζίνη. Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επιδεικνύει εξαρτώμενη από τον χρόνο φαρμακοκινητική και συσσωρεύεται στο πλάσμα έως 10-40% έπειτα από πολλαπλή δοσολογία.

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από στόματος μονής δόσης 5 mg και 15 mg ερτουγλιφλοζίνης, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεσος T_{max}) της ερτουγλιφλοζίνης εμφανίζονται 1 ώρα μετά τη δόση υπό συνθήκες νηστείας. Η C_{max} και η AUC της ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα αυξάνονται κατά τρόπο ανάλογο ως προς τη δόση, έπειτα από μονές δόσεις από 0,5 mg έως 300 mg και έπειτα από πολλαπλές δόσεις από 1 mg έως 100 mg. Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από χορήγηση μιας δόσης των 15 mg, είναι περίπου 100%.

Η χορήγηση ερτουγλιφλοζίνης μαζί με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας, μειώνει τη C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης κατά 29% και παρατείνει τον T_{max} κατά 1 ώρα, αλλά δεν μεταβάλλει την AUC σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική και η ερτουγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή. Σε κλινικές δοκιμές Φάσης 3, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγούνταν ανεξαρτήτως των γευμάτων.

Η ερτουγλιφλοζίνη αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) και πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού (BCRP).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης της ερτουγλιφλοζίνης, έπειτα από ενδοφλέβια δόση, είναι 86 l. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 93,6% και είναι ανεξάρτητη των συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο πλάσμα. Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Η αναλογία συγκεντρώσεων ερτουγλιφλοζίνης στο αίμα και στο πλάσμα είναι 0,66.

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT1, OAT3), των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT1, OCT2) ή των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός είναι ο πρωτεύων μηχανισμός κάθαρσης για την ερτουγλιφλοζίνη. Η κύρια μεταβολική οδός για την ερτουγλιφλοζίνη είναι η διαμεσολαβούμενη από τις UGT1A9 και UGT2B7 O-γλυκουρονίδωση προς δύο γλυκουρονίδια που είναι φαρμακολογικά ανενεργά σε κλινικά

σημαντικές συγκεντρώσεις. Ο διαμεσολαβούμενος από CYP (οξειδωτικός) μεταβολισμός της ερτουγλιφλοζίνης είναι ελάχιστος (12%).

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση πλάσματος έπειτα από μια ενδοφλέβια δόση των 100 μg ήταν 11 l/hr. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, εκτιμήθηκε ότι είναι 17 ώρες, με βάση την πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση. Έπειτα από χορήγηση ενός από στόματος διαλύματος [¹⁴C]-ερτουγλιφλοζίνης σε υγιή άτομα, περίπου 41% και 50% της σχετικής με το φάρμακο ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα και στα ούρα, αντιστοίχως. Μόνο το 1,5% της χορηγούμενης δόσης απεκκρίθηκε ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα ούρα και το 34% ως αμετάβλητη ερτουγλιφλοζίνη στα κόπρανα, γεγονός το οποίο πιθανόν οφείλεται σε χολική απέκκριση των γλυκουρονιδικών μεταβολιτών και σε επακόλουθη υδρόλυση προς τη μητρική ένωση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη κλινικής φαρμακολογίας Φάσης 1 σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (όπως καθορίζεται από τον eGFR), έπειτα από χορήγηση μονής δόσης ερτουγλιφλοζίνης 15 mg, οι μέσες αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης ήταν ≤ 1,7 φορές, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Αυτές οι αυξήσεις της AUC της ερτουγλιφλοζίνης δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Δεν υπήρχαν κλινικά σημαντικές διαφορές στις τιμές C_{max} της ερτουγλιφλοζίνης μεταξύ των ομάδων διαφορετικής νεφρικής λειτουργίας. Η 24-ωρη απέκκριση της γλυκόζης στα ούρα ελαττώθηκε αυξανόμενη της σοβαρότητας της νεφρικής δυσλειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4.). Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (με βάση την ταξινόμηση κατά Child-Pugh) δεν προκάλεσε αύξηση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη. Η AUC της ερτουγλιφλοζίνης μειώθηκε κατά περίπου 13% και η C_{max} μειώθηκε κατά περίπου 21%, σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτή η μείωση της έκθεσης σε ερτουγλιφλοζίνη δεν θεωρείται κλινικά σημαντική. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με Child-Pugh τάξης C (σοβαρή) ηπατική δυσλειτουργία. Η σύνδεση της ερτουγλιφλοζίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος δεν επηρεάστηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με την ερτουγλιφλοζίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους, του φύλου και της φυλής

Με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση, η ηλικία, το σωματικό βάρος, το φύλο και η φυλή δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της ερτουγλιφλοζίνης.

Σιταγλιπτίνη

Απορρόφηση

Έπειτα από χορήγηση από στόματος μίας δόσης των 100 mg σε υγιή άτομα, η σιταγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (διάμεση T_{max}) να εμφανίζονται 1 έως 4 ώρες μετά τη δόση. Η μέση AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα ήταν 8,52 μM•hr και η C_{max} ήταν 950 nM. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της σιταγλιπτίνης είναι περίπου 87%. Καθώς η ταυτόχρονη χορήγηση πλούσιου σε λιπαρά γεύματος με σιταγλιπτίνη δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική, το Steglujan μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η εξάρτηση από τη δόση δεν τεκμηριώθηκε για τη C_{max} και τη C_{24hr} (η C_{max} αυξήθηκε κατά τρόπο μεγαλύτερο από τον δόσοεξαρτώμενο και η C_{24hr} αυξήθηκε κατά τρόπο μικρότερο από τον δόσοεξαρτώμενο).

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής σταθεροποιημένης κατάστασης, έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση σιταγλιπτίνης 100 mg σε υγιή άτομα, είναι περίπου 198 l. Το κλάσμα της σιταγλιπτίνης που είναι αντιστρεπτά δεσμευμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλό (38%).

Βιομετασχηματισμός

Η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα και ο μεταβολισμός αποτελεί μια ελάχιστο οδό. Περίπου το 79% της σιταγλιπτίνης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Έπειτα από δόση [¹⁴C]σιταγλιπτίνης από στόματος, περίπου το 16% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως μεταβολίτες της σιταγλιπτίνης. Έξι μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν σε επίπεδα ίχνους και δεν αναμένεται να συνεισφέρουν στην ανασταλτική δράση της σιταγλιπτίνης επί της DPP-4 στο πλάσμα. *In vitro* μελέτες υπέδειξαν ότι το κύριο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τον περιορισμένο μεταβολισμό της σιταγλιπτίνης ήταν το CYP3A4, με συμβολή από το CYP2C8.

In vitro δεδομένα έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας των CYP ισοενζύμων CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ή 2B6 και δεν είναι επαγωγέας του CYP3A4 και του CYP1A2.

Αποβολή

Έπειτα από χορήγηση δόσης [¹⁴C]-σιταγλιπτίνης από στόματος σε υγιή άτομα, περίπου το 100% της χορηγούμενης ραδιενέργειας αποβλήθηκε στα κόπρανα (13%) ή στα ούρα (87%) εντός μίας εβδομάδας από τη χορήγηση. Ο φαινομενικός τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$), έπειτα από δόση σιταγλιπτίνης 100 mg από στόματος, ήταν περίπου 12,4 ώρες. Η σιταγλιπτίνη συσσωρεύεται μόνο ελάχιστα με πολλαπλές δόσεις. Η νεφρική κάθαρση ήταν περίπου 350 ml/min.

Η αποβολή της σιταγλιπτίνης λαμβάνει χώρα πρωτίστως μέσω νεφρικής απέκκρισης και περιλαμβάνει ενεργή σωληναριακή έκκριση. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί υπόστρωμα για τον μεταφορέα 3 οργανικών ανιόντων του ανθρώπου (hOAT-3), που ενδέχεται να εμπλέκεται στη νεφρική αποβολή της σιταγλιπτίνης. Η κλινική συσχέτιση του hOAT-3 στη μεταφορά της σιταγλιπτίνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Η σιταγλιπτίνη αποτελεί επίσης υπόστρωμα της P-grp, που επίσης ενδέχεται να εμπλέκεται διαμεσολαβώντας στη νεφρική απέκκριση της σιταγλιπτίνης. Ωστόσο η κυκλοσπορίνη, ένας αναστολέας της P-grp, δεν μείωσε τη νεφρική κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Η σιταγλιπτίνη δεν αποτελεί υπόστρωμα των μεταφορέων OCT2 ή OAT1 ή μεταφορέα πεπτιδίου 1/2 (PEPT1/2). *In vitro*, η σιταγλιπτίνη δεν ανέστειλε τον OAT3 ($IC_{50}=160 \mu M$) ή τη διαμεσολαβούμενη από την p-γλυκοπρωτεΐνη (έως 250 μM) μεταφορά σε θεραπευτικά σημαντικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Σε μια κλινική μελέτη, η σιταγλιπτίνη είχε μικρή επίδραση στις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα, υποδεικνύοντας ότι η σιταγλιπτίνη ενδέχεται να είναι ήπιος αναστολέας της P-grp.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με το Steglujan και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, τέτοιου είδους μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

In vitro αξιολόγηση της ερτουγλιφλοζίνης

Σε *in vitro* μελέτες, η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν ούτε αδρανοποίησαν τα CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ή 3A4 και δεν προκάλεσαν την επαγωγή των CYP 1A2, 2B6 ή 3A4. Η ερτουγλιφλοζίνη και τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν ανέστειλαν τη δράση των UGT 1A6, 1A9 ή 2B7 *in vitro*. Η ερτουγλιφλοζίνη ήταν ασθενής αναστολέας των UGT 1A1 και 1A4 *in vitro* σε υψηλότερες συγκεντρώσεις που δεν είναι κλινικά σημαντικές. Τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν είχαν επίδραση σε αυτά τα ισόμορφα. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποβάλλονται από αυτά τα ένζυμα.

Η ερτουγλιφλοζίνη ή τα γλυκουρονίδια της ερτουγλιφλοζίνης δεν αναστέλλουν σε σημαντικό βαθμό τους μεταφορείς P-grp, OCT2, OAT1 ή OAT3 ή τα πολυπεπίδια μεταφοράς OATP1B1 και OATP1B3 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις *in vitro*. Συνολικά, δεν είναι πιθανό η ερτουγλιφλοζίνη να

επιρεάσει τη φαρμακοκινητική των ταυτόχρονα χορηγούμενων φαρμάκων που αποτελούν υποστρώματα αυτών των μεταφορέων.

In vitro αξιολόγηση της σιταγλιπτίνης

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σιταγλιπτίνη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα CYP450 ισoenζυμα. Σε κλινικές μελέτες, η σιταγλιπτίνη δεν μετέβαλε σημαντικά τη φαρμακοκινητική της μετφορμίνης, της γλυβουρίδης, της σιμβαστατίνης, της ροσιγλιταζόνης, της βαρφαρίνης ή των από στόματος αντισυλληπτικών, παρέχοντας *in vivo* αποδείξεις χαμηλής τάσης να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 και OCT. Η σιταγλιπτίνη ενδέχεται να είναι ήπιος αναστολέας της P-gr *in vivo*.

In vitro μελέτες μεταφοράς έδειξαν ότι η σιταγλιπτίνη αποτελεί υπόστρωμα των P-gr και OAT3. Η διαμεσολαβούμενη από τον OAT3 μεταφορά της σιταγλιπτίνης αναστάλη *in vitro* από την προβενεσίδη, παρ' όλο που ο κίνδυνος κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων θεωρείται χαμηλός. Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του OAT3 δεν έχει αξιολογηθεί *in vivo*.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης ήταν γενικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ο μεταβολισμός, συμπεριλαμβανομένου εκείνου μέσω του CYP3A4, παίζει μόνο έναν μικρό ρόλο στην κάθαρση της σιταγλιπτίνης. Ο μεταβολισμός μπορεί να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στην αποβολή της σιταγλιπτίνης σε κατάσταση σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφροπάθειας τελικού σταδίου (ΝΤΣ).

Σε σύγκριση με φυσιολογικά, υγιή άτομα ελέγχου, η AUC της σιταγλιπτίνης στο πλάσμα αυξήθηκε μετρίως σε ασθενείς με GFR ≥ 45 έως < 90 ml/min. Επειδή αυξήσεις αυτού του μεγέθους δεν είναι κλινικά σημαντικές, η προσαρμογή της δοσολογίας σε αυτούς τους ασθενείς δεν είναι απαραίτητη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σιταγλιπτίνης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh ≤ 9). Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία Child-Pugh > 9). Ωστόσο, επειδή η σιταγλιπτίνη αποβάλλεται πρωτίστως από τους νεφρούς, η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επιρεάσει τη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, με βάση μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων Φάσης 1 και Φάσης 2. Τα ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 ετών) είχαν περίπου 19% υψηλότερες συγκεντρώσεις σιταγλιπτίνης στο πλάσμα, σε σύγκριση με νεαρότερα άτομα.

Παιδιατρικά

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με σιταγλιπτίνη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Άλλα χαρακτηριστικά ασθενών

Δεν είναι απαραίτητη προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο, τη φυλή ή τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Αυτά τα χαρακτηριστικά δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της σιταγλιπτίνης, με βάση μια σύνθετη ανάλυση φαρμακοκινητικών δεδομένων Φάσης 1 και μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων Φάσης 1 και Φάσης 2.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, οξείας τοξικότητας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Ερτουγλιφλοζίνη

Γενική τοξικότητα

Μελέτες από στόματος τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους επί έως 13, 26 και 39 εβδομάδες, αντιστοίχως. Σημεία τοξικότητας, που θεωρήθηκαν ανεπιθύμητα, παρατηρήθηκαν γενικά σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες προς 77 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 15 mg/ημέρα. Το μεγαλύτερο ποσοστό τοξικότητας ήταν σύμφωνο με τη φαρμακολογία που συνδέεται με την απώλεια γλυκόζης στα ούρα και περιλάμβανε μειωμένο σωματικό βάρος και σωματικό λίπος, αυξημένη κατανάλωση τροφής, διάρροια, αφυδάτωση, μειωμένη γλυκόζη ορού και αυξήσεις σε άλλες παραμέτρους του ορού, που αντικατοπτρίζουν τον αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό, τη γλυκονογένεση και τις ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς και ουρικές μεταβολές, όπως πολουρία, γλυκοζουρία και ασβεστιουρία. Μεταβολές ορατές με το μικροσκόπιο, που σχετιζόνταν με τη γλυκοζουρία ή/και την ασβεστιουρία και οι οποίες παρατηρήθηκαν μόνο σε τρωκτικά, περιλάμβαναν διάταση νεφρικών σωληναρίων, υπερτροφία της σπειροειδούς ζώνης στα επινεφρίδια (ποντικοί) και αυξημένο σπογγώδες οστό (ποντικοί). Εκτός της έμεσης, δεν υπήρξαν ευρήματα ανεπιθύμητης τοξικότητας σε σκύλους σε δόσεις ίσες προς 379 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο (AUC), στην MRHD των 15 mg/ημέρα.

Καρκινογένεση

Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε ποντικούς, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 5, 15 και 40 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξαν σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα σε δόσεις έως 40 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 41 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη 2-ετή μελέτη καρκινογονικότητας σε αρουραίους, η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε μέσω σίτισης από στόματος σε δόσεις των 1,5, 5 και 15 mg/kg/ημέρα. Τα σχετιζόμενα με την ερτουγλιφλοζίνη νεοπλασματικά ευρήματα περιλάμβαναν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καλοήθους φαιοχρωμοκυττώματος του μυελού των επινεφριδίων σε αρσενικούς αρουραίους σε δόση 15 mg/kg/ημέρα. Το εύρημα αυτό αποδόθηκε σε δυσασπορόφιση υδατανθράκων που οδηγεί σε μεταβληθείσα ομοιόσταση ασβεστίου και δεν θεωρήθηκε σχετική με κίνδυνο για τον άνθρωπο. Το επίπεδο χωρίς παρατηρούμενες επιδράσεις (no-observed-effect level, NOEL) για τη νεοπλασία ήταν 5 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 16 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα).

Μεταλλαξιogenese

Η ερτουγλιφλοζίνη δεν ήταν μεταλλαξιόγόνος ή κλαστογόνας, με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση στις δοκιμές μικροβιακής ανάστροφης μετάλλαξης, *in vitro* κυτταρογενετικής (λεμφοκύτταρα ανθρώπου) και *in vivo* μικροπυρήνων αρουραίου.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Στη μελέτη γονιμότητας και εμβρυικής ανάπτυξης αρουραίων, χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη σε δόσεις 5, 25 και 250 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα με δόσεις 250 mg/kg/ημέρα (περίπου ίσες προς 386 φορές την έκθεση του ανθρώπου σε μη δεσμευμένο φάρμακο, στην MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση συγκρίσεις της AUC). Η ερτουγλιφλοζίνη δεν επηρέασε αρνητικά τις εκβάσεις ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, σε εκθέσεις της μητέρας που ήταν ίσες προς 239 και 1.069 φορές, αντιστοίχως, την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Σε μια τοξική για τη μητέρα δόση σε αρουραίους (250 mg/kg/ημέρα), παρατηρήθηκαν χαμηλότερη βιωσιμότητα εμβρύου και υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σπλαγγικής δυσπλασίας σε έκθεση της μητέρας που ήταν ίση προς 510 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα.

Στη μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης, παρατηρήθηκε μειωμένη μεταγεννητική ανάπτυξη σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε ερτουγλιφλοζίνη από την ημέρα 6 της κύησης έως την ημέρα 21 της γαλουχίας σε δόση ≥ 100 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 239 φορές την έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Η γενετική ωρίμανση καθυστέρησε και στα δύο φύλα με δόση 250 mg/kg/ημέρα (εκτιμώμενη ως ίση προς 620 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Όταν η ερτουγλιφλοζίνη χορηγήθηκε σε νεαρούς αρουραίους από τη μεταγεννητική ημέρα (postnatal day, PND) 21 έως την PND 90, μια περίοδος ανάπτυξης των νεφρών που αντιστοιχεί στο τέλος του δευτέρου και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης στον άνθρωπο, παρατηρήθηκαν αυξημένα βάρη των νεφρών, διάταση της νεφρικής πυέλου και των νεφρικών σωληναρίων και ασβεστοποίηση των νεφρικών σωληναρίων σε έκθεση ίση προς 13 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Επιδράσεις στα οστά (μικρότερο μήκος μηριαίου οστού, αυξημένο δοκιδώδες οστό στο μηριαίο οστό), καθώς και επιδράσεις καθυστερημένης ήβης, παρατηρήθηκαν σε έκθεση ίση προς 817 φορές την MRHD των 15 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Οι επιδράσεις στους νεφρούς και στα οστά δεν αναστράφηκαν πλήρως μετά από την περίοδο ανάνηψης του 1 μήνα.

Σιταγλιπτίνη

Παρατηρήθηκε νεφρική και ηπατική τοξικότητα σε τρωκτικά, σε τιμές συστηματικής έκθεσης ίσες προς 58 φορές το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου, ενώ το όριο μη επίδρασης βρέθηκε σε τιμές ίσες προς 19 φορές το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Παρατηρήθηκαν ανωμαλίες των κοπτήρων σε αρουραίους σε επίπεδα έκθεσης ίσα προς 67 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Το όριο μη επίδρασης για αυτό το εύρημα ήταν 58 φορές υψηλότερο, με βάση τη μελέτη 14 εβδομάδων σε αρουραίους. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Παροδικά φυσικά σημεία σχετιζόμενα με την αγωγή, μερικά από τα οποία υποδηλώνουν νευρική τοξικότητα, όπως αναπνοή με ανοικτό στόμα, σιελόρροια, λευκή αφρώδης έμεση, αταξία, τρόμος, μειωμένη δραστηριότητα ή/και κυρτή στάση σώματος παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε επίπεδα έκθεσης περίπου ίσα προς 23 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης. Επιπροσθέτως, παρατηρήθηκε επίσης ιστολογικά πολύ ελαφριά προς ελαφριά εκφύλιση των σκελετικών μυών σε δόσεις που προκάλεσαν επίπεδα συστηματικής έκθεσης ίσα προς 23 φορές το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Το όριο μη επίδρασης για αυτά τα ευρήματα βρέθηκε σε τιμή έκθεσης ίση προς 6 φορές το επίπεδο κλινικής έκθεσης.

Δεν έχει αποδειχτεί ότι η σιταγλιπτίνη είναι γονοτοξική σε προκλινικές μελέτες. Η σιταγλιπτίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντίκια. Σε αρουραίους, υπήρχε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ίσα προς 58 φορές το επίπεδο έκθεσης του ανθρώπου. Καθώς έχει δείχθει ότι η ηπατοτοξικότητα συνδέεται με επαγωγή ηπατικής νεοπλασίας σε αρουραίους, αυτή η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ηπατικών όγκων σε αρουραίους ήταν πιθανόν δευτεροπαθής της χρόνιας ηπατικής τοξικότητας σε αυτήν την υψηλή δόση. Λόγω του υψηλού ορίου ασφάλειας (19 φορές σε αυτό το επίπεδο μη επίδρασης), αυτές οι νεοπλασματικές μεταβολές δεν θεωρούνται σημαντικές για την κατάσταση στον άνθρωπο.

Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες επί της γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, στους οποίους χορηγήθηκε σιταγλιπτίνη πριν και κατά τη διάρκεια του ζευγαρώματος.

Σε μια μελέτη προ-/μεταγεννητικής ανάπτυξης που πραγματοποιήθηκε σε αρουραίους, η σιταγλιπτίνη δεν επέδειξε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας έδειξαν ελαφρώς αυξημένη, σχετιζόμενη με τη θεραπεία συχνότητα εμφάνισης δυσπλασιών των πλευρών του εμβρύου (απούσες, υποπλαστικές και κυματοειδείς πλευρές) σε απόγονους αρουραίων σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης ίσα προς περισσότερο από 29 φορές τα επίπεδα έκθεσης του ανθρώπου. Μητρική τοξικότητα παρατηρήθηκε σε κουνέλια σε περισσότερο από 29 φορές τα επίπεδα έκθεσης του ανθρώπου. Λόγω του υψηλού ορίου ασφάλειας, τα ευρήματα αυτά δεν υποδηλώνουν σημαντικό κίνδυνο για την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου. Η σιταγλιπτίνη εκκρίνεται σε σημαντικές ποσότητες στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων (αναλογία γάλακτος/πλάσματος: 4:1).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460)
Ασβέστιο όξινο φωσφορικό (άνυδρο)
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό (E487)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Κηρός καρναούβης (E903)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu
Συσκευασίες των 14, 28, 30, 84, 90 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε μη διάτρητες κυψέλες.
Συσκευασίες των 30x1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Μαρτίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα. Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1266/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/003 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/004 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/005 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/006 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/013 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Steglujan 5 mg/100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglujan 5 mg/100 mg δισκία
ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΟ STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglujan 15 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1266/007 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/008 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/009 (30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/010 (30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/011 (84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/012 (90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)
EU/1/18/1266/014 (98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Steglujan 15 mg/100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ ΓΙΑ ΤΟ STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Steglujan 15 mg/100 mg δισκία
ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MSD

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Steglujan 5 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Steglujan 15 mg/100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Steglujan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Steglujan
3. Πώς να πάρετε το Steglujan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Steglujan
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Steglujan και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Steglujan

Το Steglujan περιέχει δύο δραστικές ουσίες, την ερτουγλιφλοζίνη και τη σιταγλιπτίνη.

- Η ερτουγλιφλοζίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης 2 (SGLT2).
- Η σιταγλιπτίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς DPP-4 (διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4).

Ποια είναι η χρήση του Steglujan

- Το Steglujan μειώνει τα επίπεδα του σακχάρου αίματος σε ενήλικες ασθενείς (ηλικίας 18 ετών και άνω) με διαβήτη τύπου 2.
- Το Steglujan μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της λήψης ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης ως ξεχωριστά δισκία.
- Το Steglujan μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με κάποια άλλα φάρμακα που μειώνουν το σάκχαρο αίματος.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησης σας ενώ παίρνετε το Steglujan.

Πώς δρα το Steglujan

- Η ερτουγλιφλοζίνη δρα αναστέλλοντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την απομάκρυνση του σακχάρου αίματος στα ούρα σας.

- Η σιταγλιπτίνη βοηθά στην αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης που παράγεται μετά από ένα γεύμα. Μειώνει επίσης την ποσότητα του σακχάρου που παράγεται από τον οργανισμό σας.

Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός σας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή η ινσουλίνη που παράγει ο οργανισμός σας δεν δρα τόσο σωστά όσο θα έπρεπε. Ο οργανισμός σας μπορεί επίσης να παράγει πάρα πολύ σάκχαρο. Όταν συμβαίνει αυτό, το σάκχαρο (γλυκόζη) συσσωρεύεται στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά ιατρικά προβλήματα, όπως καρδιοπάθεια, νεφροπάθεια, τύφλωση και κακή κυκλοφορία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Steglujan

Μην πάρετε το Steglujan:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ερτουγλιφλοζίνη ή στη σιταγλιπτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε και ενώ παίρνετε το Steglujan, εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα.
- έχετε ή είχατε λοιμώξεις του κόλπου ή του πέους από ζυμομύκητες.
- είχατε κάποτε σοβαρή καρδιοπάθεια ή είχατε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.
- έχετε ή είχατε κάποια νόσο του παγκρέατος (όπως παγκρεατίτιδα).
- έχετε διαβήτη τύπου 1. Το Steglujan δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή αυτής της κατάστασης.
- παίρνετε άλλα φάρμακα για τον διαβήτη: είναι πιο πιθανό να εμφανίσετε χαμηλό σάκχαρο αίματος με ορισμένα φάρμακα.
- ενδέχεται να βρίσκεστε σε κίνδυνο αφυδάτωσης (για παράδειγμα, εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων [διουρητικά] ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση ή εάν είστε ηλικίας άνω των 65 ετών). Ζητήστε πληροφορίες σχετικά με τρόπους αποτροπής της αφυδάτωσης.
- έχετε ή είχατε πέτρες στη χολή, εξάρτηση από τα οινόπνευματώδη ποτά ή πολύ υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (μια μορφή λιπιδίων) στο αίμα σας. Αυτές οι ιατρικές καταστάσεις μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανίσετε παγκρεατίτιδα (βλ. παράγραφο 4).
- εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, έχετε τάση για έμετο ή είστε αδιάθετος/η, έχετε πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως. Αυτά τα συμπτώματα ενδέχεται να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα πρόβλημα που μπορεί να αποκτήσετε από τον διαβήτη, λόγω των αυξημένων επιπέδων «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή το αίμα σας, που φαίνονται σε εξετάσεις. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικής κετοξέωσης ενδέχεται να αυξηθεί εξαιτίας παρατεταμένης νηστείας, υπερβολικής κατανάλωσης οινόπνευματος, αφυδάτωσης, ξαφνικών μειώσεων της δόσης ινσουλίνης ή μεγαλύτερης ανάγκης για ινσουλίνη λόγω μείζονος χειρουργικής επέμβασης ή σοβαρής ασθένειας.
- είχατε ακρωτηριασμό κάτω άκρων.

Είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε οποιεσδήποτε άλλες συμβουλές σχετικά με την φροντίδα των ποδιών και την επαρκή ενυδάτωση που παρέχονται από τον επαγγελματία υγείας σας. Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε κάποιες πληγές ή αποχρωματισμό, ή εάν αισθανθείτε οποιαδήποτε ευαισθησία ή πόνο στα πόδια σας. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι η λήψη της ερτουγλιφλοζίνης μπορεί να συνέβαλε στην αύξηση των ακρωτηριασμών κάτω άκρων (κυρίως του δακτύλου).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) σε ασθενείς που λαμβάνουν σιταγλιπτίνη (βλ. παράγραφο 4).

Όταν το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, μπορεί να εμφανιστεί χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία). Ο γιατρός σας ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Γλυκόζη στα ούρα

Λόγω του τρόπου δράσης του Steglujan, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου (γλυκόζης) ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Παιδιά και έφηβοι

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό είναι ασφαλές και αποτελεσματικό όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Steglujan

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων (διουρητικά).
- εάν παίρνετε άλλα φάρμακα που μειώνουν την ποσότητα σακχάρου στο αίμα σας, όπως ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας.
- εάν παίρνετε διγοξίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αγωγή των ακανόνιστων καρδιακών παλμών και άλλων καρδιακών προβλημάτων). Ενδέχεται να χρειαστεί να ελεγχθεί το επίπεδο διγοξίνης στο αίμα σας, εάν την παίρνετε μαζί με το Steglujan.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Steglujan μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Δεν θα πρέπει να παίρνετε το φάρμακο αυτό κατά τη διάρκεια της κύησης.

Δεν είναι γνωστό εάν το φάρμακο αυτό μεταφέρεται στο μητρικό γάλα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τον καλύτερο τρόπο θρέψης του μωρού σας εάν παίρνετε το Steglujan. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί με τη σιταγλιπτίνη ζάλη και υπνηλία, που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Μην οδηγείτε ή χειριστείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα, εάν αισθανθείτε ζάλη ενώ παίρνετε το Steglujan.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου, σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή φάρμακα που αυξάνουν την απελευθέρωση ινσουλίνης από το πάγκρεας, ενδέχεται να προκαλέσει την πτώση του σακχάρου αίματος σε πολύ χαμηλά επίπεδα (υπογλυκαιμία), γεγονός που ενδέχεται να προκαλέσει συμπτώματα όπως τρέμουλο, εφίδρωση ή αλλαγές στην όραση και ενδέχεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Steglujan

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση του Steglujan είναι ένα δισκίο μία φορά ημερησίως.
- Η δόση του Steglujan που παίρνετε εξαρτάται από την κατάστασή σας και από την ποσότητα ερτουγλιφλοζίνης και σιταγλιπτίνης που χρειάζεται για τον έλεγχο του σακχάρου του αίματός σας.
- Ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει τη σωστή δόση για εσάς. Μην αλλάξετε τη δόση σας εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός σας.

Παίρνοντας αυτό το φάρμακο

- Καταπιείτε το δισκίο. Εάν έχετε δυσκολίες στην κατάποση, το δισκίο μπορεί να σπαστεί ή να θρυμματιστεί.
- Πάρτε ένα δισκίο κάθε πρωί. Προσπαθήστε να το παίρνετε την ίδια ώρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο σας με ή χωρίς τροφή.
- Πρέπει να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα διατροφής και άσκησης σας ενώ παίρνετε το Steglujan.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Steglujan από την κανονική

Εάν πάρετε πολύ μεγάλη ποσότητα Steglujan, απευθυνθείτε αμέσως σε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Steglujan

Εάν ξεχάσετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν είναι σχεδόν ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που χάσατε και επιστρέψτε στο κανονικό σας πρόγραμμα.

Μην πάρετε διπλή δόση (δύο δόσεις την ίδια ημέρα) για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Steglujan

Μη σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν εάν σταματήσετε το φάρμακο.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Steglujan και επικοινωνήστε με έναν γιατρό αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Σοβαρό και επίμονο πόνο στην κοιλιά (περιοχή του στομαχιού), που μπορεί να φτάσει μέχρι την πλάτη σας, με ή χωρίς ναυτία και έμετο, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).
- Μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση (συχνότητα μη γνωστή), συμπεριλαμβανομένου εξανθήματος, κνίδωσης, φουσκαλών στο δέρμα/ξεφλουδίσματος του δέρματος και πρηξίματος του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού, που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να συνταγογραφήσει ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση της αλλεργικής σας αντίδρασης και ένα διαφορετικό φάρμακο για τον διαβήτη σας.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το φάρμακο αυτό και επικοινωνήστε με έναν γιατρό αμέσως.

Επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Διαβητική κετοξέωση (σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους)

Αυτά είναι τα σημεία της διαβητικής κετοξέωσης (βλ. επίσης την παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- αυξημένα επίπεδα «κετονοσωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- τάση για έμετο ή αδιαθεσία
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- μια γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, μια γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή διαφορετική οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας

Αυτό ενδέχεται να συμβεί ανεξαρτήτως του επιπέδου της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να σταματήσει προσωρινά ή μόνιμα την αγωγή σας με το Steglujan.

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με έναν γιατρό ή με το πλησιέστερο νοσοκομείο αμέσως.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αφυδάτωση (απώλεια υπερβολικής ποσότητας νερού από το σώμα σας, συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 10 ανθρώπους)

Τα συμπτώματα της αφυδάτωσης περιλαμβάνουν:

- ξηροστομία
- αίσθηση ζάλης, τάση για λιποθυμία ή αίσθηση αδυναμίας, ιδιαίτερα όταν βρίσκεστε σε όρθια στάση
- λιποθυμία

Ενδέχεται να είναι πιο πιθανό να υποστείτε αφυδάτωση εάν:

- έχετε νεφρικά προβλήματα
- παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή ούρων σας (διουρητικά) ή ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση
- είστε ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι

Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία, συχνή)

Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει πώς να αντιμετωπίσετε το χαμηλό σάκχαρο αίματος και τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα ή σημεία. Ο γιατρός ενδέχεται να μειώσει τη δόση της ινσουλίνης σας ή άλλου φαρμάκου για τον διαβήτη.

Τα σημεία και συμπτώματα του χαμηλού σακχάρου αίματος ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγία
- υπνηλία
- ευερεθιστότητα
- πείνα
- ζάλη
- σύγχυση
- εφίδρωση
- αίσθημα νευρικότητας

- αδυναμία
- ταχυπαλμία

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές

- λοίμωξη του κόλπου από ζυμομύκητες (κολπική μυκητίαση)
- χαμηλό σάκχαρο αίματος

Συχνές

- λοιμώξεις του πέους από ζυμομύκητες
- μεταβολές στην ούρηση, συμπεριλαμβανομένης επείγουσας ανάγκης για ούρηση πιο συχνά, σε μεγαλύτερες ποσότητες ή τη νύχτα
- δίψα
- φαγούρα στον κόλπο
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ουρίας στο αίμα σας
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ολικής και κακής χοληστερόλης (ονομάζεται LDL – ένας τύπος λιπιδίων στο αίμα σας)
- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στην ποσότητα ερυθροκυττάρων στο αίμα σας (ονομάζεται αιμοσφαιρίνη)
- δυσκοιλιότητα
- μετεωρισμό
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών
- γρίπη
- κεφαλαλγία
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- βουλωμένη μύτη ή μύτη που τρέχει και πονόλαιμο
- οστεοαρθρίτιδα
- πόνο στα χέρια ή τα πόδια
- ναυτία/έμετο

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- οι εξετάσεις αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (όπως η «κρεατινίνη»)
- επώδυνη ούρηση
- πόνο στο στομάχι
- διάρροια
- υπνηλία
- ξηροστομία
- ζάλη
- φαγούρα

Σπάνιες

- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

- προβλήματα των νεφρών (που μερικές φορές απαιτούν αιμοκάθαρση)
- πόνο στις αρθρώσεις
- μυϊκό πόνο
- πόνο στην πλάτη
- διάμεση πνευμονική νόσο
- πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ένας τύπος φουσκαλών του δέρματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Steglujan

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή εμφανίζει σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Steglujan

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ερτουγλιφλοζίνη και η σιταγλιπτίνη.
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Steglujan 5 mg/100 mg περιέχει 5 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).
 - Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Steglujan 15 mg/100 mg περιέχει 15 mg ερτουγλιφλοζίνης (ως ερτουγλιφλοζίνη L-πυρογλουταμικό οξύ) και 100 mg σιταγλιπτίνης (ως μονοϋδρική φωσφορική σιταγλιπτίνη).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο (E487), στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - Επικάλυψη δισκίου: υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), διοξείδιο τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172), μαύρο οξείδιο σιδήρου (E172), κηρός καρναούβης (E903).

Εμφάνιση του Steglujan και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Steglujan 5 mg/100 mg είναι μπεζ χρώματος, διαστάσεων 12,0 x 7,4 mm, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «554» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Steglujan 15 mg/100 mg είναι καφέ χρώματος, διαστάσεων 12,0 x 7,4 mm, σχήματος αμυγδάλου, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με την ένδειξη «555» στη μία πλευρά και κενά στην άλλη πλευρά.

Το Steglujan είναι διαθέσιμο σε κυψέλες Alu/PVC/PA/Alu. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 14, 28, 30, 84, 90 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε μη διάτρητες κυψέλες και 30x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Hrvatska

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

Ireland

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα μίας συνεχιζόμενης κλινικής μελέτης της ερτουγλιφλοζίνης που προστέθηκε στην υπάρχουσα θεραπεία σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ιστορικό εγκατεστημένης καρδιαγγειακής νόσου, υποδεικνύουν μια αύξηση περίπου 1,2-1,6 φορές του κινδύνου ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε ασθενείς που έλαβαν ερτουγλιφλοζίνη. Ένας αυξημένος κίνδυνος ακρωτηριασμών με ερτουγλιφλοζίνη υποστηρίζεται επίσης από τα ευρείας κλίμακας δεδομένα για την ασφάλεια. Οι υπάρχουσες πληροφορίες στην ΠΧΠ “έχει παρατηρηθεί αύξηση σε περιστατικά ακρωτηριασμού κάτω άκρων (κυρίως δακτύλου άκρου ποδός) σε μακροχρόνιες κλινικές μελέτες με έναν άλλο αναστολέα του SGLT2” δεν είναι επαρκείς. Επομένως δεν είναι αποδεκτή η αναμονή μέχρι το 2020 της κατάθεσης των τελικών αποτελεσμάτων της MK-8835-004/B1521021 μελέτης. Η Παράγραφος 4.4 για τους ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων θα πρέπει επομένως να αναθεωρηθεί και το φύλλο οδηγιών πρέπει να ενημερωθεί σύμφωνα με την ΠΧΠ.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ερτουγλιφλοζίνη/σιταγλιπτίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.