

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 5 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosiin-L-püroglutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiininfosfaatmonohüdraadina).

Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 15 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosiin-L-püroglutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiininfosfaatmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Beežid 12,0 x 7,4 mm mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „554“ ja teine külg on sile.

Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruunid 12,0 x 7,4 mm mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „555“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Steglujan on näidustatud glükeemilise kontrolli parandamiseks 2. tüüpi diabeediga 18-aastastele ja vanematele täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- kui metformiini ja/või sulfonüüluureaga ja ühega Steglujan'i üksikkomponentidest ei ole saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli
- patsientidele, kes juba saavad ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni eraldi tablettidena

(Uuringute tulemusi kombinatsioonide ja mõju kohta glükeemilisele kontrollile vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav algannus on 5 mg ertuglifloosiini/100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas. Patsientidel, kes taluvad algannust ja vajavad täiendavat glükeemilist kontrolli, saab annust suurendada 15 mg ertuglifloosiini/100 mg sitagliptiini üks kord ööpäevas.

Ertuglifloosiiniga ravi saavatel patsientidel, kes viiakse üle Steglujan'ile, võib ertuglifloosiini annuse jätta samaks.

Kui Steglujan'i kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, võib olla vajalik insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine annust hüpoglükeemia riski tõttu vähendada (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Ringleva veremahu vähenemisega patsientidel on enne ravi alustamist Steglujan'iga soovitatav see seisund korrigeerida (vt lõik 4.4).

Kui annus jääb võtmata, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Patsiendid ei tohi võtta kaht Steglujan'i annust ühel ja samal päeval.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Soovitav on hinnata neerufunktsiooni enne Steglujan'iga ravi alustamist ja perioodiliselt edaspidi (vt lõik 4.4).

Selle ravimpreparaadiga ei ole soovitatav ravi alustada patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) on alla 60 ml/min/1,73m² või kreatiniini kliirens (CrCl) on alla 60 ml/min (vt lõik 4.4).

Ravi Steglujan'iga tuleb lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73m² või CrCl on püsivalt alla 45 ml/min.

Ertuglifloosiini ja sitagliptiini fikseeritud annusekombinatsiooni ei tohi kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, lõppstaadiumis neeruhaigusega (*end-stage renal disease*, ESRD) patsientidel või dialüüsi saavatel patsientidel. Ertuglifloosiin ei ole eeldatavasti nendel patsientidel efektiivne.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole Steglujan'i annuse muutmine vajalik. Steglujan'i ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel; neil patsientidel ei ole seda soovitatav kasutada (vt lõik 5.2).

Eakad (≥ 65-aastased)

Steglujan'i annuse kohandamine vastavalt vanusele ei ole soovitatav. Eakatel patsientidel on suurema tõenäosusega neerufunktsioon vähenenud. Kuna pärast ertuglifloosiiniga ravi alustamist võib esineda neerufunktsiooni kõrvalekaldeid ja sitagliptiini eritumine toimub teadaolevalt olulisel määral neerude kaudu, siis tuleb eakatel patsientidel sagedamini hinnata neerufunktsiooni. Arvestada tuleb neerufunktsiooniga ja ringleva veremahu vähenemise riskiga (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Steglujan'i kasutamise kogemus ≥ 75-aastastel patsientidel on piiratud.

Lapsed

Steglujan'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Steglujan'i tuleb võtta suu kaudu üks kord ööpäevas, hommikuti, koos toiduga või ilma. Neelamisraskuste esinemisel saab tableti purustada või peenestada, sest see on toimeainet kiiresti vabastav ravimvorm.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Steglujan'i ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel.

Äge pankreatiit

Dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest, püsivast tugevast kõhuvalust. Pärast sitagliptiini ärajätmist on kirjeldatud pankreatiidi taandumist (koos toetava raviga või ilma), kuid väga harvadel juhtudel on teatatud nekrotiseeruvast või hemorraagilisest pankreatiidist ja/või surmast. Kahtlusel tuleb katkestada Steglujan'i ja teiste potentsiaalselt pankreatiiti põhjustada võivate ravimpreparaatide manustamine; kui ägeda pankreatiidi diagnoos leiab kinnitust, ei tohi ravi Steglujan'iga enam taasalustada. Patsientide puhul, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb olla ettevaatlik.

Hüpotensioon/vähenenud veremaht

Ertugliflosiin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse mahu vähenemiseni. Seetõttu võib pärast ravi alustamist Steglujan'iga tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.8), eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (eGFR alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min), eakatel patsientidel (≥ 65-aastased), diureetikume kasutavatel patsientidel või hüpertensioonivastast ravi saavatel patsientidel, kellel on anamneesis hüpotensioon. Enne ravi alustamist Steglujan'iga tuleb hinnata ringleva vere mahtu ning näidustuse korral seda korrigeerida. Pärast ravi alustamist tuleb patsienti jälgida nähtude ja sümptomite suhtes.

Tulenevalt toimemehhanismist indutseerib ertugliflosiin osmootset diureesi ja suurendab seerumi kreatiniinisaldust ning vähendab eGFR. Seerumi kreatiniinisalduse tõus ja eGFR langus olid suuremad mõõduka neerukahjustusega patsientidel (vt lõik 4.8).

Seisundite korral, millega võib kaasneda vedelikukaotus (nt seedetrakti haigus), on soovitatav hoolikalt jälgida Steglujan'i kasutavate patsientide ringleva vere mahtu (nt füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmised, laboratoorsed uuringud, sh hematokrit) ja elektrolüütide tasakaalu. Tuleb kaaluda Steglujan'i ajutist ärajätmist, kuni vedelikukaotus on korrigeeritud.

Diabeetiline ketoatsidoos

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud harvade DKA juhtudest, sh eluohtlikud ja surmaga lõppenud juhud, patsientidel, kes said ravi naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoritega ning juhtudest on teatatud ka ertugliflosiini kliinilistes uuringutes. Mitmetel juhtudel oli patsiendi seisund atüüpiline, üksnes mõõdukalt suurenenud veresuhkru väärtustega (alla 14 mmol/l (250 mg/dl)). Ei ole teada, kas DKA esinemine on tõenäolisem ertugliflosiini suuremate annuste kasutamisel.

Diabeetilise ketoatsidoosi võimalusega peab arvestama juhul kui tekivad mittespetsiifilised sümptomid, nagu iiveldus, oksendamine, isutus, kõhuvalu, liigne janu, hingamisraskus, segasus, ebatavaline väsimus või unisus. Sõltumata veresuhkru tasemest tuleb nende sümptomite tekkimisel patsienti otsekohe uurida ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse DKA-d või see on diagnoositud, tuleb ravi Steglujan'iga otsekohe lõpetada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes on hospitaliseeritud suure kirurgilise operatsiooni teostamiseks või tõsise ägeda haigusseisundi tõttu. Mõlemal juhul võib ravi Steglujan'iga taasalustada niipea kui patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne ravi alustamist Steglujan'iga tuleb arvesse võtta patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk DKA tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidide sisaldusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või latentse autoimmuunse suhkurtõvega täiskasvanud (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, kirurgilise operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva ravi ajal SGLT2 inhibiitoriga DKA, ei ole soovitatav, välja arvatud juhul kui on selgunud ja kõrvaldatud muu selgelt soodustav tegur.

Steglujan'i ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole tõestatud ja Steglujan'i ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientide raviks. Kliiniliste uuringute piiratud andmed viitavad sellele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes saavad ravi SGLT2 inhibiitoritega, esineb DKA sageli.

Alajäseme amputatsioonid

Käimasolevas kliinilises uuringus lisati ertuglifloosiin olemasolevale ravile patsientidel, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja anamneesis diagnoositud kardiovaskulaarne haigus. Ertuglifloosiiniga ravi saanud patsientidel täheldati ligikaudu 1,2...1,6-kordset alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist. Ka pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist. Kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole teada, mistõttu on ka riskitegurid (välja arvatud üldised amputatsiooni riskitegurid) teadmata.

Enne ravi alustamist ertuglifloosiin/sitagliptiiniga tuleb hinnata patsiendi anamneesis leiduvaid tegureid, mis võivad suurendada amputatsiooni riski. Ettevaatusabinõuna tuleb kaaluda suurema amputatsiooniohuga patsientide hoolikat jälgimist ja nõustada patsiente rutiinse ennetava jalahoolduse ja piisava hüdreerituse tagamise tähtsuse teemal. Samuti võib kaaluda ertuglifloosiin/sitagliptiiniga ravi lõpetamist patsientidel, kellel tekivad amputatsioonieelsed seisundid, nagu alajäseme nahahaavand, infektsioon, osteomüeliit või gangreen.

Neerufunktsiooni kahjustus

Ertuglifloosiini efektiivsus sõltub neerufunktsioonist: mõõduka neerukahjustusega patsientidel on efektiivsus vähenenud ja raske neerukahjustusega patsientidel toime tõenäoliselt puudub (vt lõik 4.2).

Ravi Steglujan'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min. Ravi Steglujan'iga tuleb efektiivsuse vähenemise tõttu lõpetada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või CrCl on püsivalt alla 45 ml/min.

Neerufunktsiooni on soovitatav jälgida järgnevalt:

- Enne ravi alustamist Steglujan'iga ja perioodiliselt ravi ajal (vt lõik 4.2).
- Sagedamini patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on alla 60 ml/min.

Hüpopglükeemia tekkimine kasutamisel koos insuliini ja insuliini sekretsiooni soodustavate ainetega
Ertuglifloosiin võib suurendada hüpopglükeemia riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpopglükeemiat (vt lõik 4.8). Sitagliptiini kasutamisel kombinatsioonis insuliini või sulfonüüluureaga on esinenud hüpopglükeemiat. Seetõttu võib olla vajalik kasutada kombinatsioonis Steglujan'iga insuliini või

insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemaid annuseid, et minimeerida hüpoglükeemia riski (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Suguelundite seeninfektsioonid

Ertuglifloosiin suurendab riski suguelundite seeninfektsioonide tekkeks. SGLT2 inhibiitoritega läbi viidud uuringutes oli patsientidel, kellel olid anamneesis suguelundite seeninfektsioonid, ning ümberlõikamata meestel suurem tõenäosus suguelundite seeninfektsioonide tekkeks (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida ja vastavalt ravida.

Kuseteede infektsioonid

Glükoosi eritumine uriiniga võib olla seotud kuseteede infektsioonide suurenenud tekkeriskiga. Kuseteede infektsioonide esinemissagedused ei erinenud märkimisväärselt 5 mg ertuglifloosiini ja 15 mg ertuglifloosiini rühmades (4,0% ja 4,1%) ning platseeborühmas (3,9%). Enamus juhtudest olid kerged või mõõdukad ning tõsistest juhtudest ei teatatud. Püelonefriidi või urosepsise ravimisel tuleb kaaluda ertuglifloosiini ajutist ärajätmist.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest sitagliptiiniga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8). Nende reaktsioonide hulka kuuluvad anafülaksia, angioödem ja eksfoliatiivsed nahakahjustused, sh Stevensi-Johnsoni sündroom. Need reaktsioonid ilmnesid esimese 3 kuu jooksul pärast ravi alustamist, mõnel juhul teatati neist pärast esimese annuse saamist. Kui kahtlustatakse ülitundlikkusreaktsiooni, tuleb ravi Steglujan'iga katkestada. Tuleb hinnata teisi võimalikke reaktsiooni põhjusi ja alustada diabeedi ravi teiste ravimitega.

Bulloosne pemfigoid

Turuletulekujärgselt on teatatud bulloossest pemfigoidist patsientidel, kes võtavad DPP-4 inhibiitoreid, sh sitagliptiini. Bulloosse pemfigoidi kahtluse korral tuleb ravi Steglujan'iga katkestada.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel võib olla suurem risk ringleva veremahu vähenemiseks. 65-aastastel ja vanematel patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiiniga, esines ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimeid sagedamini kui noorematel patsientidel. Neerukahjustusega eakatel patsientidel on Steglujan'i efektiivsus eeldatavasti vähenenud (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Südamepuudulikkus

Kogemus *New York Heart Association* (NYHA) järgi I...II staadiumi südamepuudulikkuse korral on piiratud; Steglujan'i kliinilistes uuringutes puudub kogemus NYHA III...IV staadiumi patsientidega.

Uriini laboratoorsed analüüsid

Tulenevalt ertuglifloosiini toimemehhanismist on Steglujan'i võtvate patsientide uriinianalüüs glükoosile positiivne. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada teisi meetodeid.

Häired 1,5-anhüdroglütsitooli (1,5-AG) meetodiga uuringul

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei ole soovitatav kasutada 1,5-AG uuringut, sest SGLT2 inhibiitoreid võtvate patsientide puhul ei ole 1,5-AG mõõtmised glükeemilise kontrolli hindamiseks usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks tuleb kasutada alternatiivseid meetodeid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Steglujan'iga ei ole farmakokineetilise koostoime uuringuid läbi viidud, kuid sellised uuringud on läbi viidud eraldi Steglujan'i toimeainete ertuglifloosiini ja sitagliptiiniga.

Ertuglifloosin

Farmakodünaamilised koostoimed

Diureetikumid

Ertuglifloosin võib soodustada diureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained

Insuliin ja insuliini sekretsiooni soodustavad ained, näiteks sulfonüüluurea preparaadid põhjustavad hüpotensiooni. Ertuglifloosin võib suurendada hüpotensiooni riski, kui seda kasutatakse kombinatsioonis insuliini ja/või insuliini sekretsiooni soodustava ainega. Kasutamisel kombinatsioonis Steglujan'iga võib seetõttu olla vajalik kasutada insuliini või insuliini sekretsiooni soodustava aine väiksemat annust (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toimed ertuglifloosiini farmakokineetikale

Ertuglifloosiini peamine kliirensi mehhanism on metabolism UGT1A9 ja UGT2B7 vahendusel.

Koostoimete uuringud ühekordse annusega, mis viidi läbi tervetel isikutel, viitavad sellele, et ertuglifloosiini farmakokineetika ei muutu sitagliptiini, metformiini, glimepiriidi ega simvastatiini toimet.

Rifampiini (UGT ja CYP indutseerija) korduvate annuste manustamine vähendab ertuglifloosiini AUC ja C_{max} vastavalt 39% ja 15% võrra. Seda ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks ning seetõttu ei ole annuse kohandamine soovitatav. Teiste indutseerijate (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal) puhul ei ole oodata kliiniliselt olulist toimet.

UGT inhibiitorite mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale ei ole kliiniliselt uuritud, kuid UGT inhibeerimise tagajärjel tekkinud ertuglifloosiini ekspositsioonide võimalikku suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Ertuglifloosiini toimed teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

Koostoimete uuringud tervetel vabatahtlikel viitavad sellele, et ertuglifloosiinil puudus kliiniliselt oluline mõju sitagliptiini, metformiini ja glimepiriidi farmakokineetikale.

Simvastatiini samaaegsel manustamisel ertuglifloosiiniga suurenesid simvastatiini AUC ja C_{max} vastavalt 24% ja 19% ning simvastatiinhappe AUC ja C_{max} vastavalt 30% ja 16%. Simvastatiini ja simvastatiinhappe kontsentratsioonide väikeste tõusude mehhanism ei ole teada, kuid see ei toimu OATP inhibeerimise teel ertuglifloosiini poolt. Neid suurenemisi ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Sitagliptiin

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimpreparaatide toimed sitagliptiinile

Sitagliptiin eritub muutumatu kujul peamiselt uriiniga, metabolism on vähetähtis rada. *In vitro* uuringud näitavad, et peamine sitagliptiini piiratud metabolismi eest vastutav ensüüm on CYP3A4, mida toetab CYP2C8.

Metabolismil võib olla märkimisväärselt suurem roll sitagliptiini eliminatsioonis raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse korral. Sel põhjusel on võimalik, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (st ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir, klaritromütsiin) võivad raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel muuta sitagliptiini farmakokineetikat. 2. tüüpi diabeediga patsientidel või tervetel vabatahtlikel läbi viidud koostoimeuuringud näitavad, et metformiin ja tsüklosporiin ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral sitagliptiini farmakokineetikat.

Sitagliptiini toimed teistele ravimpreparaatidele

Ravimite koostoimeuuringutes ei mõjutanud sitagliptiin kliiniliselt olulisel määral järgmiste ravimite farmakokineetikat: metformiin, rosiglitason, gliburiid, simvastatiin, varfariin ja suukaudsed rasestumisvastased ained.

Digoksiin. Sitagliptiinil oli vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile. Pärast ööpäevas 0,25 mg digoksiini manustamist koos 100 mg sitagliptiiniga 10 päeva vältel suurenes digoksiini plasma AUC keskmiselt 11% ja plasma C_{max} keskmiselt 18%. Digoksiini annust ei ole soovitatav kohandada, kuid sitagliptiini ja digoksiini samaaegsel manustamisel tuleb neid näitajaid jälgida patsientidel, kellel on risk digoksiinimürgistuse tekkeks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad andmed Steglujan'i kasutamise kohta rasedatel naistel. Ertuglifloosiini kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsete tulemuste põhjal võib ertuglifloosiin kahjustada renaalset arengut ja küpsemist (vt lõik 5.3). Seetõttu ei tohi Steglujan'i raseduse ajal kasutada.

Imetamine

Puudub teave selle kohta, kas Steglujan või selle üksikkomponendid erituvad inimese rinnapiima, millised on mõjud rinnaga toidetavale imikule või kuidas see mõjutab rinnapiima tootmist. Steglujan'i toimeainete kombinatsiooniga ei ole läbi viidud uuringuid lakteerivate loomadel. Ertuglifloosiini ja sitagliptiini on leitud lakteerivate rottide piimas. Ertuglifloosiin põhjustas kõrvaltoimeid lakteerivate rottide järglastel.

Juveniilsetel rottidel, kellele manustati ertuglifloosiini, on täheldatud farmakoloogilisi toimeid (vt lõik 5.3). Kuna inimese neerude küpsemine toimub looteas ning esimesel kahel eluaastal, kui on oht ravimi saamiseks rinnaga toitmisel, ei saa välistada riski vastsündinule/imikule. Steglujan'i ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Steglujan'i mõju inimeste viljakusele ei ole uuritud. Loomkatsetes ei täheldatud ertuglifloosiini või sitagliptiini toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Steglujan ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid autojuhtimisel või masinate käsitlemisel tuleb arvesse võtta, et sitagliptiini kasutamisel on teatatud peeringlusest ja unisusest. Lisaks tuleb juhtida patsientide tähelepanu hüpoglükeemia riskile, kui Steglujan'i kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga või insuliini sekretsiooni soodustava ainega, ning suurenenud riskile kõrvaltoimete, nt posturaalse peeringluse tekkeks ringleva veremahu vähenemise korral (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ertuglifloosiin ja sitagliptiin

Samaaegselt manustatava ertuglifloosiini ja sitagliptiini ohutust on hinnatud 990 patsiendil, kellel oli 2. tüüpi diabeet ja kes said 26 nädala jooksul ravi kolmes uuringus. Ühes faktoriaalses uuringus võrreldi 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsiooni 100 mg sitagliptiiniga üks kord ööpäevas üksikkomponentidega, ühes platseebokontrolliga uuringus lisati 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini 100 mg sitagliptiinile ja metformiinile üks kord ööpäevas ning ühes platseebokontrolliga uuringus said patsiendid esialgset ravi 5 mg või 15 mg ertuglifloosiiniga üks kord ööpäevas kombinatsioonis 100 mg sitagliptiiniga üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1). Kõrvaltoimete esinemine ja tüüp nendes kolmes uuringus oli sarnane ertuglifloosiini kasutamisel esinenud kõrvaltoimetele; need on kirjeldatud allpool

tabelis 1. Neis kolmes uuringus, mis hõlmasid sitagliptiini, ei täheldatud täiendavaid kõrvaltoimeid võrreldes ertuglifloosiini kolme platseebokontrolliga uuringuga (vt allpool).

Ertuglifloosiin

Platseebokontrolliga uuringute kokkuvõte

Põhiline ohutushinnang hõlmas kolme 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringut. Ühes uuringus kasutati ertuglifloosiini monoterapiana ja kahes uuringus täiendava ravina (vt lõik 5.1). Need andmed peegeldavad ertuglifloosiini kasutamist 1029 patsiendil keskmise ekstspositsiooni kestusega ligikaudu 25 nädalat. Patsiendid said üks kord ööpäevas 5 mg ertuglifloosiini (N=519), 15 mg ertuglifloosiini (N=510) või platseebot (N=515).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kliinilise programmi raames olid vulvovaginaalne seeninfektsioon ning teised naiste suguelundite seeninfektsioonid. Tõsist diabeetilist ketoatsidoosi esines harva. Vt esinemissageduste kohta lõigust „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ ja vt lõik 4.4.

Sitagliptiin

Teatatud on tõsistest kõrvaltoimetest, sh pankreatiit ja ülitundlikkusreaktsioonid. Hüpopglükeemiast teatati kombinatsioonis sulfonüüluureaga (4,7%...13,8%) ja insuliiniga (9,6%) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool loetletud kõrvaltoimed on liigitatud vastavalt esinemissagedusele ja organsüsteemi klassile. Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	Vulvovaginaalne seeninfektsioon ja teised naiste suguelundite seeninfektsioonid ^{*,†,1}
Sage	<i>Candida</i> -balaniit ja teised meeste suguelundite seeninfektsioonid ^{*,†,1}
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Harv	Trombotsütopeenia ²
Immuunsüsteemi häired	
Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid ^{*,a,2}
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpopglükeemia ^{*,†,1,2}
Harv	Diabeetiline ketoatsidoos ^{*,†,1}
Närvisüsteemi häired	
Sage Aeg-ajalt	Peavalu ² Pearinglus ²
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Teadmata	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^{a,2}
Seedetrakti häired	
Aeg-ajalt Teadmata Teadmata Teadmata	Kõhukinnisus ² Oksendamine ^{a,2} Äge pankreatiit ^{a,*,b,2} Letaalne ja mitteletaalne hemorraagiline ja nekrotiseeriv pankreatiit ^{*,a,2}
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt Teadmata Teadmata	Kihelus ^{a,2} Angioödeem ^{a,*,2} Lööve ^{a,*,2}

Teadmata	Urtikaaria ^{a,*2}
Teadmata	Kutaanne vaskuliit ^{a,*2}
Teadmata	Eksfoliatiivsed nahalööbed, sh Stevensi-Johnsoni sündroom ^{a,*2}
Teadmata	Bulloosne pemfigoid ^{a,*2}
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	
Teadmata	Artralgia ^{a,2}
Teadmata	Müalgia ^{a,2}
Teadmata	Seljavalu ^{a,2}
Teadmata	Artropaatia ^{a,2}
Vaskulaarsed häired	
Sage	Ringleva veremahu vähenemine ^{*,†,1}
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Rohke urineerimine ^{*,1}
Aeg-ajalt	Düsuuria ¹ , kreatiini sisalduse suurenemine veres/glomerulaarfiltratsiooni määra vähenemine ^{†,1}
Teadmata	Neerufunktsiooni kahjustus ^{a,2}
Teadmata	Äge neerupuudulikkus ^{a,2}
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Sage	Vulvovaginaalne kihelus ¹
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Janu ^{§,1}
Uuringud	
Sage	Seerumi lipiididesisalduse muutus ^{¶,1} hemoglobiinisisalduse suurenemine ^{**,1} , BUN suurenemine ^{¶¶,1}

¹ Ertuglifloosini kõrvaltoime.

² Sitagliptiini kõrvaltoime.

* Vt lõik 4.4.

† Vt lisainfot järgnevas alalõikus.

‡ Hõlmab: pollakisuuria, urineerimistung, polüuuria, uriinihulga suurenemine ja noktuuria.

§ Hõlmab: janu ja polüdipsia.

¶ Keskmised protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega 5 mg ertuglifloosini ja 15 mg ertuglifloosini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: LDL-kolesterool 5,8% ja 8,4% *versus* 3,2%; üldkolesterool 2,8% ja 5,7% *versus* 1,1%; kuid HDL-kolesterooli puhul 6,2% ja 7,6% *versus* 1,9%. Mediaansed protsentuaalsed muutused võrreldes ravieelsega 5 mg ja 15 mg ertuglifloosini *versus* platseebo puhul olid vastavalt järgmised: triglütseriidid -3,9% ja -1,7% *versus* 4,5%.

** Isikute protsent, kellel esines vähemalt ühel korral hemoglobiinisisalduse suurenemine > 2,0 g/dl, oli 5 mg ja 15 mg ertuglifloosini rühmades (vastavalt 4,7% ja 4,1%) suurem kui platseeborühmas (0,6%).

¶¶ Isikute protsent, kellel esines mis tahes ajahetkel BUN väärtuse suurenemine ≥ 50% ja >ULN väärtuse, oli arvuliselt suurem 5 mg ertuglifloosini rühmas ja suurem 15 mg ertuglifloosini rühmas (vastavalt 7,9% ja 9,8%) võrreldes platseeborühmaga (5,1%).

^a Kõrvaltoimed on tuvastatud turuletulekujargse järelevalve käigus.

^b Vt allpool „Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ringleva veremahu vähenemine (ertuglifloosin)

Ertuglifloosin põhjustab osmootset diureesi, mis võib viia intravaskulaarse veremahu vähenemiseni ning veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete tekkeni. Platseebokontrolliga uuringute koondandmetel oli ringleva veremahu vähenemisega seotud kõrvaltoimete (dehüdratsioon, posturaalne pearinglus, presünkoop, süünkoop, hüpotensioon ja ortostaatiline hüpotensioon) esinemissagedus väike (< 2%) ning ei erinenud märkimisväärselt ertuglifloosini ja platseebo rühmades. Laiemate III faasi koonduringute alarühma analüüsis oli isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², kes olid ≥ 65-aastased või kes said ravi diureetikumidega, ringleva veremahu vähenemise esinemissagedus ertuglifloosini rühmades suurem kui võrdlusrühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Isikutel, kelle eGFR < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused 5 mg ertuglifloosini, 15 mg ertuglifloosini ja võrdlusrühmades vastavalt 5,1%, 2,6% ja 0,5% ning isikutel, kelle eGFR oli 45 kuni < 60 ml/min/1,73 m², olid esinemissagedused vastavalt 6,4%, 3,7% ja 0%.

Hüpoplükeemia (ertuglifloosin)

Hüpoplükeemia dokumenteeritud esinemissagedus oli platseebokontrolliga koonduringutes 5 mg ja 15 mg ertuglifloosini rühmades (5,0% ja 4,5%) suurenenud võrreldes platseeboga (2,9%). Selles populatsioonis oli raske hüpoplükeemia esinemissagedus kõigis rühmades 0,4%. Kui ertuglifloosini

kasutati monoteraapiana, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus mõlemas ertuglifloosiini rühmas 2,6% ja platseeborühmas 0,7%. Kui seda kasutati lisaks metformiinile, oli hüpopglükeemiliste sündmuste esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini rühmas 7,2%, 15 mg ertuglifloosiini rühmas 7,8% ja platseeborühmas 4,3%.

Kui ertuglifloosiini lisati metformiinile ja võrreldi sulfonüüluureaga, oli hüpopglükeemia esinemissagedus suurem sulfonüüluurea kasutamisel (27%) võrreldes ertuglifloosiiniga (5,6% ja 8,2% vastavalt ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said baasravina insuliine, sulfonüüluureat või meglitiniide, oli dokumenteeritud hüpopglükeemia esinemissagedus 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseebo kasutamisel vastavalt 36%, 27% ja 36% (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.5).

Diabeetiline ketoatsidoos (ertuglifloosiin)

Kliinilise programmi raames tuvastati ketoatsidoos 3 ertuglifloosiiniga ravitud patsiendil 3409-st (0,1%) ja 0,0% võrdlusravi saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Vere kreatiniinisalduse suurenemine/glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ja neerude kõrvaltoimed (ertuglifloosiin)

Esialgsed keskmise kreatiniinisalduse suurenemised ja keskmise eGFR vähenemised ertuglifloosiiniga ravitud patsientidel olid üldiselt mõõduvad ravi jätkamisel. Ravielselt mõõduka neerukahjustusega patsientidel olid keskmised muutused ulatuslikumad ning need ei taastunud ravieelse tasemeni 26. nädalaks; need muutused olid pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

Ertuglifloosiiniga ravitud patsientidel võib esineda neerudega seotud kõrvaltoimeid (nt äge neerupuudulikkus, neerukahjustus, äge prerenaalne puudulikkus), eeskätt mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellel neerudega seotud kõrvaltoimete esinemissagedused 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi saanud patsientidel olid vastavalt 2,5%, 1,3% ja 0,6%.

Suguelundite seeninfektsioonid (ertuglifloosiin)

Kolme platseebokontrolliga kliinilise uuringu koondandmetel esines naiste suguelundite seeninfektsioone (nt suguelundite kandidiaas, suguelundite seeninfektsioon, tupeinfektsioon, vulviit, vulvovaginaalne kandidiaas, vulvovaginaalne seeninfektsioon, vulvovaginiit) 9,1%, 12% ja 3,0% naistest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Naistel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,6% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga (vt lõik 4.4).

Samade koondandmete järgi esines meeste suguelundite seeninfektsioone (nt *Candida*-balaniit, balanopostiit, suguelundite infektsioon, suguelundite seeninfektsioon) 3,7%, 4,2% ja 0,4% meestest, kes said vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja platseeboravi. Meeste suguelundite seeninfektsioone esines sagedamini ümberlõikamata meestel. Meestel esines ravi katkestamist suguelundite seeninfektsiooni tõttu 0,2% ja 0% patsientidest, kes said ravi vastavalt ertuglifloosiini ja platseeboga. Harvadel juhtudel teatati fimoosist ja mõnikord teostati ümberlõikatus (vt lõik 4.4).

Sitagliptiin

Lisaks ülal tabelis kirjeldatud kõrvaltoimetele olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatud kõrvaltoimeteks, mida esines vähemalt 5% ja sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel, ülemiste hingamisteede infektsioon ja nasofarüngiit. Lisaks olid sõltumata põhjuslikust seosest ravimiga teatud kõrvaltoimeteks, mida esines sagedamini sitagliptiiniga ravitud patsientidel (ei saavutanud 5% taset, kuid esinesid sitagliptiiniga > 0,5% suurema sagedusega kui kontrollgrupis), osteoartriit ja valu jäsemes.

Mõningaid kõrvaltoimeid täheldati sagedamini uuringutes, kus sitagliptiini kasutati kombinatsioonis teiste diabeediravimitega, kui sitagliptiini monoteraapia uuringutes. Nendeks kõrvaltoimeteks olid hüpopglükeemia (esinemissagedus väga sage kasutamisel koos sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsiooniga), gripp (sage kasutamisel koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)), iiveldus ja oksendamine (sage kasutamisel koos metformiiniga), kõhupuhitus (sage kasutamisel koos

metformiini või pioglitasoniga), kõhukinnisus (sage kasutamisel koos sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsiooniga), perifeerne ödeem (sage kasutamisel koos pioglitasoni või pioglitasoni ja metformiini kombinatsiooniga), somnolentsus ja kõhulahtisus (aeg-ajalt kasutamisel koos metformiiniga) ja suukuivus (aeg-ajalt kasutamisel koos insuliiniga (koos metformiiniga või ilma)).

TECOS (sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse hindamise uuring)

Sitagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse uuring (TECOS, *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) hõlmas 7332 patsienti, kes said raviks sitagliptiini 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) ja 7339 platseeboravi patsienti ravikavatsuslikust populatsioonist. Mõlemal juhul lisati see ravi HbA1c ja kardiovaskulaarsete riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Tõsiste kõrvaltoimete üldine esinemus oli sitagliptiiniga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanutega.

Ravikavatsusliku populatsiooni eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate kasutavate patsientide seas oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 2,7% ja 2,5%; patsientide seas, kes eelnevalt insuliini ja/või sulfonüüluurea preparaate ei kasutanud, oli raske hüpoglükeemia esinemus sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 1,0% ja 0,7%. Kinnitatud pankreatiidi diagnoosiga juhtude esinemus oli sitagliptiini ja platseeboravi patsientidel vastavalt 0,3% ja 0,2%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Steglujan'i üleannustamise korral tuleb rakendada tavalisi toetavaid meetmeid (nt imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliiniline jälgimine (sh elektrokardiogramm) ja toetava ravi alustamine) vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile.

Ertugliflosiin

Tervetel isikutel ei täheldatud mingeid toksilisi toimeid ertugliflosiini ühekordsete suukaudsete annustega kuni 300 mg ja korduvate annustega kuni 100 mg ööpäevas 2 nädala jooksul; üleannustamise potentsiaalseid ägedaid sümptomeid ega nähtusid ei tuvastatud. Ertugliflosiini eemaldamist hemodialüüsi abil ei ole uuritud.

Sitagliptiin

Tervetel isikutel läbi viidud kontrollitud kliinilistes uuringutes manustati üksikannusena kuni 800 mg sitagliptiini. Ühes uuringus täheldati 800 mg sitagliptiini kasutamisel QTc-intervalli minimaalset pikenedamist, mida ei loeta kliiniliselt oluliseks. Üle 800 mg manustamise kogemus kliinilistes uuringutes puudub. I faasi korduvate annuste uuringus ei täheldatud annusega seotud kliinilisi kõrvaltoimeid sitagliptiini kasutamisel annustes kuni 600 mg ööpäevas kuni 10 päeva jooksul ja 400 mg ööpäevas kuni 28 päeva jooksul.

Sitagliptiin on mõõdukalt dialüüsiv. Kliinilistes uuringutes eemaldati 3...4-tunnise dialüüsi käigus ligikaudu 13,5% annusest. Kliinilise vajaduse korral võib kaaluda pikaajalist hemodialüüsi. Ei ole teada, kas sitagliptiin on eemaldatav peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD24.

Toimemehhanism

Steglujan on kombinatsioon kahest hüperglükeemiavastasest toimeainest, mille vastastikku täiendavad toimemehhanismid parandavad glükeemilist kontrolli 2. tüüpi diabeediga patsientidel, sisaldades ertuglifloosiini, mis on SGLT2 inhibiitor ja sitagliptiinfosfaati, mis on DPP-4 inhibiitor.

Ertuglifloosiin

SGLT2 on põhiline transportvalk, mis vastutab glükoosi tagasiimendumise eest vereringesse glomerulaarfiltraadist. Ertuglifloosiin on tugev, selektiivne ja pöörduva toimega SGLT2 inhibiitor. Inhibeerides SGLT2, vähendab ertuglifloosiin filtreeritud glükoosi renaalset tagasiimendumist ja alandab glükoosi renaalset lävendit, seeläbi suurendades glükoosi eritumist uriiniga.

Sitagliptiin

Sitagliptiin kuulub suukaudsete antihüperglükeemiliste ravimite rühma, mida nimetatakse dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitoriteks. Selle ravimi kasutamisel täheldatud glükeemilise kontrolli paranemist võib vahendada aktiivsete inkretiinhormoonide sisalduse suurenemine. Inkretiinhormoonid, sealhulgas glükagoonitaoline peptiid-1 (GLP-1) ja glükoos-sõltuv insulintroopne polüpeptiid (GIP), vabanevad soolest kogu päeva jooksul ning nende sisaldus suureneb söömise järgselt. Inkretiinid on osa endogeensetest süsteemidest, mis osaleb glükoosi homöostaasi füsioloogilises regulatsioonis. Kui vere glükoosisisaldus on normaalne või kõrge, suurendavad GLP-1 ja GIP rakusiseste signaali ülekanderadade (sh tsükliilise AMP) kaudu insuliini sünteesi ja vabanemist pankrease beetarakkudest. Ravi GLP-1 või DPP-4 inhibiitoritega 2. tüüpi diabeedi loomkatsetes on näidanud beetarakkude reaktsiooni paranemist glükoosile ning insuliini biosünteesi ja vabanemise stimuleerimist. Suurema insuliinisisalduse korral suureneb glükoosi neeldumine kudedesse. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest. Glükagooni kontsentratsiooni langus koos kõrgema insuliinisisaldusega viib glükoosi vähenenud tootmiseni maksas, mille tulemusena väheneb vere glükoosisisaldus. GLP-1 ja GIP toimed on glükoos-sõltuvad, nii et kui vere glükoosisisaldus on madal, ei toimu insuliini vabanemise stimulatsiooni ja glükagooni sekretsiooni pärssimist GLP-1 poolt. Nii GLP-1 kui ka GIP puhul suureneb insuliini vabanemise stimuleerimine glükoosi kontsentratsiooni tõusmisel üle normi. Lisaks ei mõjuta GLP-1 normaalset glükagooni vastust hüperglükeemiale. GLP-1 ja GIP aktiivsust limiteerib ensüüm DPP-4, mis hüdrolüüsib inkretiinhormoonid kiiresti inaktiivseteks produktideks. Sitagliptiin takistab inkretiinhormoonide hüdrolüüsi DPP-4 poolt, suurendades seeläbi GLP-1 ja GIP aktiivsete vormide kontsentratsiooni plasmas. Suurendades aktiivsete inkretiinide sisaldust, suurendab sitagliptiin insuliini vabanemist ja vähendab glükagooni sisaldust glükoosist sõltuvalt. 2. tüüpi diabeedi ja hüperglükeemiaga patsientidel viivad need insuliini- ja glükagoonisisalduse muutused glükeeritud hemoglobiini (HbA1c) ning tühja kõhuga ja einejärgse glükoosisisalduse vähenemiseni. Sitagliptiini glükoos-sõltuv mehhanism erineb sulfonüüluureate mehhanismist, mis suurendavad insuliini sekretsiooni isegi siis, kui glükoosi kontsentratsioon on väike ja võivad põhjustada hüperglükeemiat 2. tüüpi diabeedi põdevatel ja normaalsetel isikutel. Sitagliptiin on tugev ja väga selektiivne ensüümi DPP-4 inhibiitor ja ei inhibeerii terapeutilistes annustes väga sarnaseid ensüüme DPP-8 ja DPP-9.

Kahepäevases uuringus tervetel isikutel suurenes ainult sitagliptiini toimele aktiivse GLP-1 kontsentratsioon, samal ajal kui ainult metformiini toimele suurenes sarnasel määral nii aktiivse kui ka kogu GLP-1 kontsentratsioon. Sitagliptiini ja metformiini koosmanustamisel oli aditiivne toime aktiivse GLP-1 kontsentratsioonile. Aktiivse GIP kontsentratsioon suurenes sitagliptiini, kuid mitte metformiini toimele.

Farmakodünaamilised toimed

Ertuglifloosiin

Glükoosi eritumine uriiniga ja uriini kogus

Pärast ertuglifloosiini ühekordset ja korduvat manustamist täheldati tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel annusest sõltuvat uriiniga erituva glükoosi hulga suurenemist. Annuse-vastuse mudel viitab sellele, et ertuglifloosiini annused 5 mg ja 15 mg põhjustavad 2. tüüpi diabeediga patsientidel peaaegu maksimaalse glükoosi eritumise uriiniga (*urinary glucose excretion*, UGE), mis moodustab vastavalt 87% ja 96% maksimaalsest inhibeerimisest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ertuglifloosin kombinatsioonis sitagliptiiniga

Ertuglifloosini ja sitagliptiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust on uuritud 3 mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebo- ja aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud III faasi kliinilises uuringus, milles osales 1985 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet. Neis kolmes uuringus oli rassiline jagunemine järgmistes vahemikes: valgenahalised 72,9% kuni 90,4%, aasia päritolu 0,0% kuni 20,3%, mustanahalised 1,9% kuni 4,5% ja muud 4,8% kuni 5,4%. Hispaania või latiino päritolu patsiendid moodustasid populatsioonist 15,6% kuni 36,1%. Patsientide keskmine vanus nendes kolmes uuringus oli 55,1 kuni 59,1 aastat (vahemikus 21 aastat kuni 85 aastat). Nendes kolmes uuringus oli 16,2% kuni 29,9% patsientidest ≥ 65 -aastased ja 2,3% kuni 2,8% olid ≥ 75 -aastased.

Faktoriaalne uuring ertuglifloosini ja sitagliptiini kombinatsiooni kasutamisel lisaks metformiinile

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalases aktiivse kontrolliga uuringus, milles hinnati 5 mg või 15 mg ertuglifloosini efektiivsust ja ohutust kasutamisel kombinatsioonis 100 mg sitagliptiiniga võrreldes üksikkomponentidega, osales kokku 1233 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet. 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kes ei allunud piisavalt ainult metformiinile (≥ 1500 mg ööpäevas), randomiseeriti ühte viiest aktiivravi rühmast: 5 mg või 15 mg ertuglifloosini; 100 mg sitagliptiini; või 100 mg sitagliptiini kombinatsioonis 5 mg või 15 mg ertuglifloosiniga, mis manustati üks kord ööpäevas lisaks metformiini põhiravi jätkamisele (vt tabel 2).

Tabel 2. 26. nädala tulemused faktoriaalsest uuringust ertuglifloosini ja sitagliptiini kombinatsiooni lisamisel metformiinile võrreldes üksikkomponentidega*

	Ertuglifloosin 5 mg	Ertuglifloosin 15 mg	Sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosin 5 mg + sitagliptiin 100 mg	Ertuglifloosin 15 mg + sitagliptiin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
5 mg ertuglifloosiniga				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
15 mg ertuglifloosiniga					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)					
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Kehakaal (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Ravieelne (keskmine)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Erinevus võrreldes sitagliptiiniga				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)
(vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)					

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ravile, ajale, ravieelse eGFR väärtusele ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] $p < 0,001$ kontrollrühmaga võrreldes.

[§] $p < 0,001$ võrreldes vastava ertuglifloosini või sitagliptiini annusega (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Ertuglifloosin lisatuna kombinatsioonravile metformiini ja sitagliptiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises 26-nädalase kestusega platseebokontrolliga uuringus, milles hinnati ertuglifloosini ohutust ja efektiivsust, osales kokku 463 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei allunud piisavalt ravile metformiini (≥ 1500 mg ööpäevas) ja 100 mg

sitagliptiiniga üks kord ööpäevas. Patsiendid randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini või platseebot üks kord ööpäevas lisaks metformiini ja sitagliptiiniga põhiravi jätkamisele (vt tabel 3).

Tabel 3. 26. nädala tulemused metformiini ja sitagliptiini kombinatsioonile ertuglifloosiini lisamise uuringust*

	Ertuglifloosiin 5 mg	Ertuglifloosiin 15 mg	Platseebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	8,1	8,0	8,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Patsiendid [N (%)] HbA1c väärtusega < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Kehakaal (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Ravieelne (keskmine)	87,6	86,6	86,5
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N hõlmab kõik randomiseeritud, ravi saanud patsiendid, kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati vastavalt ravile, ajale, varasematele hüperglükeemiavastastele ravimitele.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

Kombinatsioonravi ertuglifloosiini ja sitagliptiiniga

Ühes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus, milles hinnati ertuglifloosiini ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis sitagliptiiniga, osales kokku 291 patsienti, kellel oli 2. tüüpi diabeet, mis ei olnud piisavalt kontrollitav dieedi ja füüsilise koormusega. Need patsiendid, kes ei saanud ühtegi hüperglükeemiavastast ravimit, randomiseeriti saama 5 mg ertuglifloosiini või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioonis sitagliptiiniga (100 mg) või platseebot üks kord ööpäevas (vt tabel 4).

Tabel 4. 26. nädala tulemused ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsioonravi uuringus*

	Ertuglifloosiin 5 mg + sitagliptiin	Ertuglifloosiin 15 mg + sitagliptiin	Platseebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Ravieelne (keskmine)	8,9	9,0	9,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Patsiendid [n (%)] HbA1c väärtusega < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Kehakaal (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Ravieelne (keskmine)	90,8	91,3	95,0
Muutus ravieelsest (vähimruutude keskmine [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Erinevus võrreldes platseeboga (vähimruutude keskmine [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N hõlmab kõik patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit ja kelle kohta olid olemas vähemalt ühe tulemusmuutuja mõõdetud andmed.

[†] Vähimruutude keskmised kohandati longituudmudelil alusel, sh vastavalt ravile, ajale ja aja interaktsioonile ravi järgi.

[‡] p < 0,001 platseeboga võrreldes.

[§] p < 0,001 platseeboga võrreldes (põhineb logistilise regressiooni mudelis kohandatud riskisuhete võrdlusel, puuduvate andmete väärtuste leidmiseks kasutati mitmest imputeerimist).

Paastuglükoos plasmis

Kolmes platseebokontrolliga uuringus saavutati ertuglifloosiiniga statistiliselt oluline paastuglükoosi väärtuste langus. Ertuglifloosiini annustega 5 mg ja 15 mg olid platseebokorrigeeritud paastuglükoosi

langused vastavalt 1,92 ja 2,44 mmol/l monoterapia korral, 1,48 ja 2,12 mmol/l lisamisel metformiinile ning 1,40 ja 1,74 mmol/l lisamisel metformiinile ja sitagliptiinile.

Ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga saavutati paastuglükoosi väärtuste oluliselt suurem langus võrreldes ainult sitagliptiini, ainult ertuglifloosiini või platseeboga. 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioon sitagliptiiniga andis täiendava paastuglükoosi väärtuste languse 0,46 kuni 0,65 mmol/l võrreldes ainult ertuglifloosiiniga või 1,02 kuni 1,28 mmol/l võrreldes ainult sitagliptiiniga. 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooni korral olid platseebokorrigeeritud langused 2,16 ja 2,56 mmol/l.

Efektiivsus patsientidel, kelle ravieelne HbA1c $\geq 10\%$

Ühes uuringus patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust metformiiniga ja kelle ravieelne HbA1c oli vahemikus 7,5...11,0%, saavutati patsientide alarühmas, kellel ravieelne HbA1c oli $\geq 10\%$, 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga HbA1c väärtuste vähenemised vastavalt 2,35% ja 2,66%, võrreldes 2,10%, 1,30% ja 1,82%-ga vastavalt 5 mg ertuglifloosiini, 15 mg ertuglifloosiini ja ainult sitagliptiiniga.

Glükoosi väärtused pärast söömist

Monoterapia korral saavutati ertuglifloosiini annustega 5 ja 15 mg statistiliselt olulised platseebokorrigeeritud vähenemised 2 tundi pärast einet määratud glükoosi väärtustes - vastavalt 3,83 ja 3,74 mmol/l.

5 mg või 15 mg ertuglifloosiini kombinatsioon sitagliptiiniga andis tulemuseks statistiliselt olulised platseebokontrollitud vähenemised 2 tundi pärast einet määratud glükoosi väärtustes - vastavalt 3,46 ja 3,87 mmol/l.

Vererõhk

Pärast 26-nädalase kestusega ravi 5 mg või 15 mg ertuglifloosiini ja 100 mg sitagliptiini kombinatsiooniga saavutati statistiliselt olulised süstoolse vererõhu väärtuste langused võrreldes ainult sitagliptiiniga (E5/S100 puhul -2,8 mmHg ja E15/S100 puhul -3,0 mmHg) või platseeboga (E5/S100 puhul -4,4 mmHg ja E15/S100 puhul -6,4 mmHg). 5 mg ertuglifloosiini või 15 mg ertuglifloosiini lisamisel metformiini ja sitagliptiini sisaldavale baasravile saavutati täiendavalt statistiliselt olulised platseebost lahutatud süstoolse vererõhu väärtuste langused - vastavalt 2,9 mmHg ja 3,9 mmHg.

Alarühma analüüs

2. tüüpi diabeediga patsientidel, kes said ravi ertuglifloosiini ja sitagliptiini kombinatsiooniga, olid HbA1c väärtuste paranemised vanuse, soo, rassi ja 2. tüüpi diabeedi kestuse järgi määratletud alarühmades sarnased.

Kardiovaskulaarse ohutuse uuring TECOS

TECOS oli randomiseeritud uuring ravikavatsusliku populatsiooni 14 671 patsiendil, kellel oli diagnoositud kardiovaskulaarne haigus ja HbA1c väärtus $\geq 6,5$ kuni 8,0%. Patsiendid said sitagliptiini (7332) 100 mg ööpäevas (või 50 mg ööpäevas, kui ravieelne eGFR oli ≥ 30 ja < 50 ml/min/1,73 m²) või platseebot (7339), mis lisati HbA1c ja kardiovaskulaarsete riskitegurite regionaalsetele standarditele suunatud tavaravile. Sellesse uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². Uuringupopulatsiooni kuulus 2004 patsienti vanuses ≥ 75 aastat ja 3324 neerukahjustusega patsienti (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Kogu uuringu kestel oli HbA1c väärtuste üldine hinnanguline keskmine erinevus (SD) sitagliptiini ja platseeborühmade vahel 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$.

Esmane kardiovaskulaarne tulemusnäitaja koondas kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti, mittefataalse insuldi ja ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esmajuhud. Teiste kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate hulka kuulusid kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldi esmajuhud; esmase koondnäitaja üksikkomponentide esmajuhud; igal põhjusel suremuse; südame paispuudulikkuse tõttu haiglaravile sattumise juhud.

Pärast jälgimisperioodi mediaankestusega 3 aastat ei suurendanud tavaravile lisatud sitagliptiin riski raskete kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks ega riski südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseks võrreldes tavaravi saanud 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kes sitagliptiini ei saanud (vt tabel 5).

Tabel 5. Kardiovaskulaarse koondtulemusnäitaja ja põhiliste sekundaarsete tulemusnäitajate määrad

	Sitagliptiin 100 mg		Platseebo		Riskimäär (95% CI)	p-väärtus [†]
	N (%)	Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta*	N (%)	Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta*		
Ravikavatsusliku populatsiooni analüüs						
Patsientide arv	7332		7339			
Esmane koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult või hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89...1,08)	< 0,001
Teisene koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89...1,10)	< 0,001
Teisene tulemusnäitaja						
Kardiovaskulaarne surm	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89...1,19)	0,711
Kõik müokardiinfarktid (fataalsed ja mittefataalsed)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81...1,11)	0,487
Kõik insuldid (fataalsed ja mittefataalsed)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79...1,19)	0,760
Hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70...1,16)	0,419
Surm mis tahes põhjusel	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90...1,14)	0,875
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83...1,20)	0,983

* Esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta arvestati järgnevalt: 100 x (patsientide koguarv, kellel esines sobival ekspositsiooniperioodil ≥ 1 kõrvaltoime juhtum, jälgimisperioodi patsient-aastate koguarvu kohta).

[†] Põhineb piirkondlikult stratifitseeritud Cox mudelil. Koondtulemusnäitajate p-väärtused vastavad mittehalvemuse testile, millega sooviti näidata, et riskimäär oli alla 1,3. Kõigi teiste tulemusnäitajate puhul vastavad p-väärtused riskimäärade erinevuste testile.

[‡] Südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste analüüs kohandati vastavalt ravieelsele südamepuudulikkuse anamneesile.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Steglujan'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Steglujan

Steglujan'i puhul on näidatud bioekvivalentsust vastavate ertuglifloosiini ja sitagliptiini annuste samaaegse manustamisega eraldi tablettidena.

Suure rasvasisaldusega eine mõju ertuglifloosiini ja sitagliptiini farmakokineetikale, kui need manustatakse Steglujan'i tablettidena, on võrreldav eraldi tablettide manustamisel kirjeldatuga. Steglujan'i manustamisel toiduga vähenes ertuglifloosiini C_{max} 29% võrra ja ei mõjutanud oluliselt ertuglifloosiini AUC_{inf} ega sitagliptiini AUC_{inf} ja C_{max} .

Ertuglifloosin

Üldine sissejuhatus

Ertuglifloosini farmakokineetika on tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel sarnane. Tasakaaluseisundi keskmised plasma AUC ja C_{max} olid vastavalt 398 ng·h/ml ja 81 ng/ml ertuglifloosini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel ja 1193 ng·h/ml ja 268 ng/ml ertuglifloosini 15 mg annuse üks kord ööpäevas manustamisel. Tasakaaluseisund saabub pärast 4- kuni 6-päevast ertuglifloosini manustamist üks kord ööpäevas. Ertuglifloosini farmakokineetika ei ole ajast sõltuv ning korduva annustamise järel akumulatsioon plasmas kuni 10...40% ertuglifloosinist.

Imendumine

Pärast 5 mg ja 15 mg ertuglifloosini ühekordse annuse suukaudset manustamist saabub ertuglifloosini maksimaalne kontsentratsioon (mediaanne T_{max}) 1 tund pärast annuse manustamist tühja kõhuga. Ertuglifloosini plasma C_{max} ja AUC suurenevad annusega proportsionaalselt pärast 0,5 mg kuni 300 mg ühekordsete annuste manustamist ja pärast 1 mg kuni 100 mg korduvate annuste manustamist. Ertuglifloosini absoluutne suukaudne biosaadavus pärast 15 mg annuse manustamist on ligikaudu 100%.

Ertuglifloosini manustamine rasvarikka ja suure kalorisaldusega einega vähendab ertuglifloosini C_{max} 29% võrra ja pikendab T_{max} 1 tunni võrra, kuid ei muuda AUC väärtust võrreldes tühja kõhuga. Tähelestatud toidu mõju ertuglifloosini farmakokineetikale ei peeta kliiniliselt oluliseks ning ertuglifloosini võib manustada koos toiduga või ilma. III faasi kliinilistes uuringutes manustati ertuglifloosini sõltumatult söögikordadest.

Ertuglifloosin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) transporterite substraat.

Jaotumine

Ertuglifloosini intravenoosse annuse keskmine tasakaaluseisundi jaotusruumala on 86 l. Ertuglifloosini seonduvus plasmavalkudele on 93,6% ja see on sõltumatu ertuglifloosini plasmakontsentratsioonidest. Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole seonduvus plasmavalkudele märkimisväärselt muutunud. Ertuglifloosini vere/plasma kontsentratsioonide suhe on 0,66.

Ertuglifloosin ei ole orgaaniliste anioontransporterite (OAT1, OAT3), orgaaniliste kationtransporterite (OCT1, OCT2) ega orgaaniliste anioone transportivate polüpeptiidide (OATP1B1, OATP1B3) substraat *in vitro*.

Biotransformatsioon

Ertuglifloosini põhiline kliirensi mehhanism on metabolism. Ertuglifloosini peamine metaboolne rada on UGT1A9 ja UGT2B7 poolt vahendatud O-glükuroniseerimine kaheks glükuroniidiks, mis kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide juures on farmakoloogiliselt inaktiivsed. Ertuglifloosini CYP-vahendatud (oksüdatiivne) metabolism on minimaalne (12%).

Eritumine

Süsteemne plasma kliirens pärast 100 µg annuse intravenoosset manustamist oli keskmiselt 11 l/h. Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli normaalne neerufunktsioon, oli populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel hinnanguliselt 17 tundi. Pärast [¹⁴C]-ertuglifloosini lahuse suukaudset manustamist tervetele isikutele eritus rooja ja uriiniga vastavalt ligikaudu 41% ja 50% ravimiga seotud radioaktiivsusest. Vaid 1,5% manustatud annusest eritus uriiniga muutmata kujul ertuglifloosinina ja 34% roojaga muutmata kujul ertuglifloosinina, mis tõenäoliselt tuleneb glükuroniidmetaboliitide eritumisest sapiga ning järgnevast hüdrolyüsist algravimiks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

I faasi kliinilise farmakoloogia uuringus 2. tüüpi diabeediga ja kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega (määratud eGFR järgi) patsientidel suurenes ertuglifloosiini AUC pärast 15 mg ertuglifloosiini ühekordse annuse manustamist keskmiselt $\leq 1,7$ korda võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Sellist ertuglifloosiini AUC suurenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudusid kliiniliselt olulised erinevused ertuglifloosiini C_{\max} väärtustes erineva neerufunktsiooni seisundiga rühmades. 24 tunni jooksul uriiniga eritunud glükoosi hulk vähenes koos neerukahjustuse raskusastme tõusuga (vt lõik 4.4). Ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudega ei olnud neerukahjustusega patsientidel häiritud.

Maksakahjustus

Mõõdukas maksakahjustus (Child-Pugh klassifikatsiooni järgi) ei põhjustanud ertuglifloosiini ekspositsiooni suurenemist. Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga isikutega vähenes ertuglifloosiini AUC ligikaudu 13% võrra ja C_{\max} vähenes ligikaudu 21% võrra. Sellist ertuglifloosiini ekspositsiooni vähenemist ei peeta kliiniliselt oluliseks. Puudub kliiniline kogemus Child-Pugh klass C (raske) maksakahjustusega patsientidega. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei olnud ertuglifloosiini seondumine plasmavalkudele häiritud.

Lapsed

Lastel ei ole ertuglifloosiiniga uuringuid läbi viidud.

Vanuse, kehakaalu, soo ja rassi mõju

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei oma patsiendi vanus, kehakaal, sugu ja rass kliiniliselt olulist mõju ertuglifloosiini farmakokineetikale.

Sitagliptiin

Imendumine

Pärast 100 mg annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele imendus sitagliptiin kiiresti, maksimaalne kontsentratsioon plasmas (T_{\max} mediaan) saabus 1...4 tundi pärast ravimi manustamist. Sitagliptiini keskmine plasma AUC oli $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ja C_{\max} 950 nM. Sitagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 87%. Kuna sitagliptiini manustamisel koos suure rasvasisaldusega einega ei muutunud ravimi farmakokineetika, võib Steglujan[®] i manustada koos toiduga või ilma.

Sitagliptiini plasma AUC suurenes proportsionaalselt annusega. C_{\max} ja $C_{24\text{h}}$ ei suurenenud proportsionaalselt annusega (C_{\max} suurenemine ületas annusega proportsionaalset suurenemist ja $C_{24\text{h}}$ suurenes vähem kui annusega proportsionaalselt).

Jaotumine

Pärast sitagliptiini ühekordse 100 mg intravenoosse annuse manustamist tervetele isikutele on püsikontsentratsiooni faasi keskmine jaotusruumala ligikaudu 198 liitrit. Plasmavalkudega pöörduvalt seondunud sitagliptiini fraktsioon on väike (38%).

Biotransformatsioon

Sitagliptiin eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga ning metaboliseerub vähesel määral. Uriiniga eritub muutumatul kujul ligikaudu 79% sitagliptiinist.

Pärast [¹⁴C]-sitagliptiini suukaudse annuse manustamist eritus ligikaudu 16% radioaktiivsusest sitagliptiini metaboliitidena. Kindlaks tehti kuue metaboliidi sisaldus jälgedena, mis eeldatavalt ei osale sitagliptiini DPP-4 inhibeerivas toimes. *In vitro* uuringud näitasid, et sitagliptiini piiratud metabolismi eest vastutav peamine ensüüm on CYP3A4 ja toetav CYP2C8.

In vitro andmed näitasid, et sitagliptiin ei ole CYP isoensüümide CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 või 2B6 inhibiitor ega isoensüümide CYP3A4 ja CYP1A2 indutseerija.

Eritumine

Pärast [¹⁴C]-sitagliptiini suukaudse annuse manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 100% manustatud radioaktiivsusest roojaga (13%) või uriiniga (87%) ühe nädala jooksul pärast manustamist. Terminaalne poolväärtusaeg pärast sitagliptiini 100 mg suukaudse annuse manustamist oli ligikaudu 12,4 tundi. Korduval manustamisel kuhjub sitagliptiin vaid vähesel määral. Renaalne kliirens oli ligikaudu 350 ml/min.

Sitagliptiini eliminatsioon toimub peamiselt renaalse ekskretsiooni teel, mis hõlmab aktiivset tubulaarsekretsiooni. Sitagliptiin on inimese orgaanilise anioon-transportüsteemi-3 (*human organic anion transporter-3*, hOAT-3) substraat, mis võib osaleda sitagliptiini renaalses eliminatsioonis. hOAT-3 kliiniline tähtsus sitagliptiini transpordis ei ole kindlaks tehtud. Sitagliptiin on ka P-gp substraat, mis võib samuti osaleda sitagliptiini renaalse eliminatsiooni vahendamises. Samas ei aeglustanud P-gp substraat tsüklosporiin sitagliptiini renaalset kliirensit. Sitagliptiin ei ole OCT2 või OAT1 või peptiidtransporteri 1/2 (PEPT1/2) transporterite substraat. *In vitro* ei inhibeerinud sitagliptiin OAT3 (IC₅₀=160 µM) või p-glükoproteiini (kuni 250 µM) poolt vahendatud transporti terapeutiliselt oluliste plasmakontsentratsioonide puhul. Kliinilises uuringus oli sitagliptiinil vähene toime digoksiini plasmakontsentratsioonile, mis viitab sellele, et sitagliptiin võib olla P-gp nõrk inhibiitor.

Ravimikoostoided

Steglujan'i ravimikoostoiu uuringuid teiste ravimpreparaatidega ei ole läbi viidud. Siiski on sellised uuringud läbi viidud üksikkomponentidega.

Ertugliflosiini hindamine in vitro

Ertugliflosiin ja ertugliflosiini glükuroniidid ei inhibeerinud ega inaktiveerinud *in vitro* uuringutes CYP ensüüme 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ja 3A4 ning ei indutseerinud CYP ensüüme 1A2, 2B6 ja 3A4. Ertugliflosiin ja ertugliflosiini glükuroniidid ei inhibeerinud UGT 1A6, 1A9 ega 2B7 aktiivsust *in vitro*. Ertugliflosiin oli UGT 1A1 ja 1A4 nõrk inhibiitor *in vitro* suuremate kontsentratsioonide juures, mis ei ole kliiniliselt asjakohased. Ertugliflosiini glükuroniididel puudus mõju nendele isovormidele. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertugliflosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimite, mille eliminatsioon toimub nende ensüümide vahendusel, farmakokineetikat.

Kliiniliselt asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeerinud ertugliflosiin ja ertugliflosiini glükuroniidid *in vitro* märkimisväärselt P-gp, OCT2, OAT1 või OAT3 transportereid ega transportivaid polüpeptiide OATP1B1 ja OATP1B3. Üldiselt on ebatõenäoline, et ertugliflosiin mõjutaks samaaegselt manustatavate ravimite, mis on nende transportvalgude substraadid, farmakokineetikat.

Sitagliptiini hindamine in vitro

In vitro uuringute andmed viitavad sellele, et sitagliptiin ei inhibeerinud ega indutseerinud CYP450 isoensüüme. Kliinilistes uuringutes ei muutunud sitagliptiin märkimisväärselt metformiini, gliburiidi, simvastatiini, rosiglitasoni, varfariini ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikat, tõestades *in vivo* vähest võimekust põhjustada koostoiu CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ja OCT substraatidega. Sitagliptiin võib olla P-gp nõrk inhibiitor *in vivo*.

In vitro transpordi uuringud näitasid, et sitagliptiin on P-gp ja OAT3 substraat. Probenetsiid inhibeeris *in vitro* OAT3 poolt vahendatud sitagliptiini transporti, kuid kliiniliselt oluliste koostoiuete riski peetakse siiski väikseks. OAT3 inhibiitorite samaaegset manustamist ei ole hinnatud *in vivo*.

Patsientide erirühmad

Sitagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel isikutel ja 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Neerukahjustus

Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on metabolismil, sh CYP3A4 vahendusel toimuv metabolismil, vaid väike osa sitagliptiini kliirensis. Metabolismil võib sitagliptiini eritumises olla suurem osatähtsus raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse (ESRD) korral.

Võrreldes normaalsete tervete kontrollisikutega oli patsientidel, kelle GFR ≥ 45 kuni < 90 ml/min, sitagliptiini AUC plasmas mõõdukalt suurenenud. Et sellise ulatusega muutused ei ole kliiniliselt olulised, siis ei ole nendel patsientidel vaja annuseid kohandada.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' skoor ≤ 9) ei ole vaja sitagliptiini annust muuta. Puudub ravimi kasutamise kliiniline kogemus raske maksakahjustuse korral (Child-Pugh' skoor > 9). Ent kuna sitagliptiin eritub peamiselt neerude kaudu, ei tohiks raske maksakahjustus mõjutada sitagliptiini farmakokineetikat.

Eakad

Vanuse põhjal ei ole vaja annust muuta. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi I ja II faasi andmete põhjal ei olnud vanusel kliiniliselt olulist mõju sitagliptiini farmakokineetikale. Eakatel isikutel (65...80-aastased) oli sitagliptiini plasmakontsentratsioon ligikaudu 19% kõrgem kui noorematel uuritavatel.

Lapsed

Lastel ei ole sitagliptiini kasutamist uuritud.

Muud patsientide erirühmad

Annust ei ole vaja muuta soo, rassi või kehamassi indeksi (KMI) põhjal. Farmakokineetiliste andmete I faasi ühendatud analüüsi ning populatsiooni farmakokineetilise analüüsi I faasi ja II faasi andmete põhjal puudus nimetatud näitajatel kliiniliselt oluline toime sitagliptiini farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ägeda toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ertuglifloosin

Üldine toksilisus

Korduvannuse toksilisuse uuringud on läbi viidud hiirtel, rottidel ja koertel vastavalt kuni 13, 26 ja 39 nädala jooksul. Toksilisuse nähud, mis loeti kahjulikeks, avaldusid üldiselt ekspositsioonide juures, mis olid suuremad või võrdsed 77-kordse seundumata ekspositsiooniga inimesel (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas. Enamasti oli toksilisus kooskõlas farmakoloogilise toimega, mis on seotud glükoosi eritumisega uriiniga ning hõlmas kehakaalu ja keharasvade vähenemist, suurenenud toidutarbimist, kõhulahtisust, dehüdratsiooni, seerumi glükooisisalduse vähenemist ja teiste seeruminäitajate suurenemist, mis kajastavad valguainevahetuse ja glükoneogeneesi suurenemist, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja muutusi urineerimises, nagu polüuuria, glükosuuria ja kaltsiuria. Glükosuuria ja/või kaltsiuriaga seotud mikroskoopilisi muutusi täheldati üksnes närilistel, need hõlmasid neerutuubulite laienemist, neerupealiste glomeruloostsooni hüpertroofiat (rotid) ja trabekulaarse luu osakaalu suurenemist (rotid). Kui välja arvata oksendamine, ei täheldatud koertel toksilisi leide annusetasemel, mis ületas 379-kordselt inimese seundumata ekspositsiooni (AUC) maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas.

Kartsinogeensus

2-aastases hiirte kartsinogeensusuuringus manustati ertuglifloosini suukaudselt sondi abil annustes 5, 15 ja 40 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiniga seotud neoplastilisi leidusid ei esinenud kuni annusteni 40 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 41 korda suurem kui seundumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). 2-aastases kartsinogeensusuuringus manustati rottidele suusondi kaudu annuseid 1,5, 5 ja 15 mg/kg ööpäevas. Ertuglifloosiniga seotud neoplastilise leidude hulka kuulus healoomulise neerupealise medullaarse feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemine isastel rottidel, kes said ravimit annuses 15 mg/kg ööpäevas. Leiti, et see tulenes süsivesikute imendumishäirest, mille tagajärjeks olid kaltsiumi homöostaasi muutused ning seda ei peeta inimese puhul asjakohaseks riskiks. Täheldatavat toimet mitteavaldava taseme (*no-observed-effect level*, NOEL) piirväärtuseks oli neoplaasia puhul 5 mg/kg

ööpäevas (ligikaudu 16 korda suurem kui seondumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas).

Mutageensus

Ertuglifloosiin ei olnud mutageenne ega klastogeneen mikroobse pöördmutatsiooni katses metaboolse aktivatsiooniga või ilma, *in vitro* tsütogeneetika testis (inimese lümfotsüütidel) ja *in vivo* roti mikrotoomade uuringus.

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel läbi viidud fertiilsuse ja embrüonaalse arengu uuringus manustati isastele ja emastele rottidele ertuglifloosiini annuseid 5, 25 ja 250 mg/kg ööpäevas. Mõju fertiilsusele ei täheldatud annusega 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal ligikaudu 386 korda suurem kui seondumata ekspositsioon inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas). Ertuglifloosiin ei kahjustanud rottide ja küülikute arengut emasloomade ekspositsioonide juures, mis vastasid AUC põhjal 239- ja 1069-kordsele ekspositsioonile inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas. Emasloomale toksilise annuse kasutamisel rottidel (250 mg/kg ööpäevas) täheldati loote elujõulisuse vähenemist ja vistseraalsete vääraarengute esinemissageduse suurenemist emaslooma ekspositsioonidel, mis ületasid 510-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati postnataalse kasvu ja arengu pidurdumist rottidel, kellele manustati ertuglifloosiini 6. gestatsioonipäevast kuni 21. laktatsioonipäevani annuses ≥ 100 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 239-kordne ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse kliinilise annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga). Suguline küpsemine hilines mõlemal sool annusetasemel 250 mg/kg ööpäevas (AUC põhjal hinnanguliselt 620-kordne seondumata ekspositsioon võrreldes inimesel maksimaalse inimestele soovitatava ööpäevase annusega 15 mg ööpäevas täheldatuga).

Kui ertuglifloosiini manustati juveniilsetele rottidele 21. kuni 90. postnataalsel päeval, perioodil, mil neerude areng vastab inimese raseduse teise trimestri lõpule ja kolmandale trimestrile, täheldati neerude massi suurenemist, neeruvaagnate ja -tuubulite laienemist ning neerutuubulite mineralisatsiooni ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 13-kordselt maksimaalset kliinilist annust 15 mg ööpäevas. Toimeid luudele (lühem reieluu pikkus, reieluu trabekulaarse koe suurenemine) ning puberteeti edasilükkavat mõju täheldati ekspositsioonidel, mis AUC põhjal ületasid 817-kordselt maksimaalset inimestele soovitatavat annust 15 mg ööpäevas. Toimed neerudele ja luudele ei olnud täielikult pöörduvad pärast 1-kuulist taastumisperioodi.

Sitagliptiin

Nefro- ja hepatotoksilisust täheldati närilistel süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist; vastav toime puudus inimesel saavutatavast ekspositsioonist 19 korda suuremate väärtuste puhul. Lõikehamaste arengu anomaaliaid täheldati rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 67 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist; see leid puudus 58 korda suuremate väärtuste puhul rottidel läbi viidud 14-nädalases uuringus. Nende leidude tähtsus inimestele ei ole teada. Mõõduvaid raviga seotud füüsilisi nähtusid, millest mõned viitavad neurotoksilisusele (nt avatud suuga hingamine, süljevoolus, valge vahutav okse, ataksia, värisemine, vähenenud aktiivsus ja/või küürus asend), täheldati koertel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu 23 korda suuremad kliinilisest ekspositsioonist. Lisaks täheldati histoloogiliselt väga kergelt kuni kergelt skeletilihaste degeneratsiooni annuste puhul, mille tulemusena saavutatud süsteemne ekspositsioon oli ligikaudu 23 korda suurem inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Need leiud puudusid kliinilisest ekspositsioonist 6 korda suuremate väärtuste puhul.

Mittekliinilistes uuringutes ei ole tõestust leidnud sitagliptiini genotoksiline toime. Hiirtel ei olnud sitagliptiin kartsinogeenne. Rottidel täheldati maksaadenoomide ja -kartsinoomide suuremat esinemissagedust süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid 58 korda suuremad inimesel saavutatavast ekspositsioonist. Kuna on näidatud, et hepatotoksilisus on korrelatsioonis maksakasvajate tekkega rottidel, on selle suure annuse kasutamisel maksakasvajate suurenenud esinemissagedus rottidel tõenäoliselt sekundaarne kroonilisele maksakahjustusele. Kuna neoplastilisi

muutusi ei tekkinud 19 korda suuremate ekspositsiooniväärtuste puhul, ei loeta neid leide inimesele olulisteks.

Ebasoodsat toimet fertiilsusele ei täheldatud isastel ja emastel rottidel, kes said sitagliptiini enne paaritumist ja paaritumise ajal.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei ilmnenud sitagliptiini ebasoodsaid toimeid.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ilmnis rottide järglastel loote roiete väärarengute (puuduvad, hüpoplastilised ja lainelised roided) esinemissageduse vähenemine raviga seotud suurenemine süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid üle 29 korra suuremad inimesel saavutatavast plasmakontsentratsioonist. Toksilist toimet emasloomale täheldati küülikutel inimese ekspositsioonitasemest enam kui 29 korda suuremate väärtuste puhul. Laia ohutusvahemiku tõttu ei näita need leiud asjakohast riski inimese reproduktsoonile. Sitagliptiin eritub märkimisväärses kogustes lakteerivate rottide piima (ravimi sisalduse suhe piimas/plasmas: 4:1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Kaltsiumvesinikfosfaat

Naatriumkroskarmelloos

Naatriumstearüülfumaraat (E487)

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

Karnaubavaha (E903)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrid

Pakendid 14, 28, 30, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletiga perforatsioonita blistrites.

Pakendid 30x1 õhukese polümeerikattega tabletiga perforatsioonita üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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 õhukese polümeerikattega tabletid

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 23. märts 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis. Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

STEGLUJAN 5 mg/100 mg KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiinifosfaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Steglujan 5 mg/100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
STEGLUJAN 5 mg/100 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglujan 5 mg/100 mg tabletid
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

STEGLUJAN 15 mg/100 mg KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 15 mg ertugliflosiini (ertugliflosiin-L-püroglutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiinifosfaatmonohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
28 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti
30x1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 õhukese polümeerikattega tabletti
90 õhukese polümeerikattega tabletti
98 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Steglujan 15 mg/100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
STEGLUJAN 15 mg/100 mg BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Steglujan 15 mg/100 mg tabletid
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid ertuglifloosiin/sitagliptiin (*ertugliflozinum/sitagliptinum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Steglujan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Steglujan'i võtmist
3. Kuidas Steglujan'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Steglujan'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Steglujan ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Steglujan

Steglujan sisaldab kaht toimeainet, ertuglifloosiini ja sitagliptiini.

- Ertuglifloosiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitoriteks.
- Sitagliptiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas-4) inhibiitoriteks.

Milleks Steglujan'i kasutatakse

- Steglujan alandab veresuhkru taset 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel (vanuses 18 aastat ja vanemad).
- Steglujan'i saab kasutada eraldi võetavate ertuglifloosiini ja sitagliptiini tablettide asemel.
- Steglujan'i saab kasutada eraldi või koos mõne teise veresuhkru taset alandava ravimiga.
- Steglujan'i võtmise ajal peate te jätkuvalt järgima oma füüsilise koormuse plaani ja toitumiskava.

Kuidas Steglujan toimib

- Ertuglifloosiin blokeerib neerudes SGLT2 valgu. See põhjustab veresuhkru eritumise uriiniga.
- Sitagliptiin aitab suurendada pärast söögikorda teie kehas toodetava insuliini kogust. Samuti langetab see teie kehas toodetud suhkru taset.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral teie kehas ei toodeta piisavalt insuliini või kui teie kehas toodetav insuliin ei toimi nii hästi kui peaks. Teie kehas võib tekkida ka liiga palju suhkrut. Sel juhul hakkab suhkur (glükoos) verre kogunema. See võib viia tõsiste meditsiiniliste probleemideni, nagu südamehaigus, neeruhaigus, nägemiskaotus ja verevarustuse häired.

2. Mida on vaja teada enne Steglujan'i võtmist

Ärge võtke Steglujan'i:

- kui olete ertuglifloosiini või sitagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Steglujan'i võtmist ja selle võtmise ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on probleeme neerudega.
- kui teil on või on olnud tupe või peenise pärmseeninfektsioone.
- kui teil on kunagi olnud tõsine südamehaigus või kui teil on olnud insult.
- kui teil on või on olnud kõhunäärme haigus (nt pankreatiit).
- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi. Steglujan'i ei tohi kasutada selle seisundi raviks.
- kui te võtate teisi suhkurtõve ravimeid; teatud ravimite kasutamisel võib teil tõenäolisemalt tekkida veresuhkru madal tase.
- kui teil võib olla dehüdratsiooni (veetustumise) risk (näiteks kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriiniväljutamist [diureetikumid] või langetavad vererõhku või kui te olete üle 65-aastane). Uurige arstilt, kuidas dehüdratsiooni ära hoida.
- kui teil on või on olnud sapikivid, alkoholsõltuvus või veres väga kõrge triglütseriidide (teatud tüüpi rasv) tase. Need meditsiinilised seisundid võivad suurendada teil pankreatiidi tekkeriski (vt lõik 4).
- kui teil esineb kiire kehakaalu langus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, liigne janu, kiire ja sügav hingamine, segasus, ebatavaline unisus või väsimus, magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus või kui teie uriini või higi lõhn on muutunud, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse. Need sümptomid võivad viidata diabeetilisele ketoatsidoosile - see on seisund, mis võib tekkida suhkurtõve korral, kui teie uriinis või veres on suurenenud ketokehade tase; seda saab kindlaks teha analüüsidega. Diabeetilise ketoatsidoosi tekkerisk võib olla suurenenud pikaajalisel paastumisel, liigsel alkoholitarbimisel, dehüdratsiooni korral, insuliini annuse järsul vähendamisel või insuliinivajaduse suurenemisel seoses kirurgilise operatsiooni või tõsise haigusega;
- kui teie alajäset on amputeeritud.

Tähtis on regulaarselt kontrollida oma jalgade seisundit ja pidada kinni kõigist jalahoolduse ja piisava vedelikutarbimise alastest soovistest, mida tervishoiutöötaja teile on andnud. Te peate kohe teatama oma arstile, kui märkate mis tahes haavandeid, värvuse muutust, hellust või valu oma jalal. Mõnedes uuringutes on leitud, et ertuglifloosiini võtmine võis soodustada alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsioonijuhtude sagedamist.

Sitagliptiini kasutataval patsientidel on teatatud kõhunäärme põletikust (pankreatiidist) (vt lõik 4.4).

Kui seda ravimit kasutatakse koos insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärmest, on võimalik veresuhkru taseme langus (hüpoglükeemia). Teie arst võib vähendada teie insuliini või teise ravimi annust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Glükoos uriinis

Tulenevalt Steglujan'i toimemehhanismist on selle ravimi kasutamise ajal teie uriinianalüüs positiivne suhkru (glükoosi) suhtes.

Lapsed ja noorukid

Alla 18-aastased lapsed ja noorukid ei tohi seda ravimit võtta. On teadmata, kas see ravim on ohutu ja efektiivne, kui seda kasutatakse alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Steglujan

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eeskätt rääkige oma arstile:

- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriinitootmist (diureetikumid).
- kui te kasutate teisi ravimeid, mis alandavad teie veresuhkru taset, nagu insuliin või ravimid, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärdest.
- kui te võtate digoksiini (ravimit, mida kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi ja muude südameprobleemide raviks). Steglujan'i võtmise ajal võib olla vajalik kontrollida digoksiini sisaldust teie veres.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstile.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Steglujan kahjustab teie sündimata last. Te ei tohi võtta seda ravimit raseduse ajal.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kuidas on kõige parem toita teie last, kui te võtate Steglujan'i. Te ei tohi kasutada seda ravimit, kui te toidate last rinnaga või kavatsete last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Sitagliptiini kasutamisel on aga teatatud peeringlusest ja uimasusest, mis võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege mingeid tööriistu ega masinaid, kui te tunnete Steglujan'i võtmise ajal peeringlust.

Selle ravimi võtmisel kombinatsioonis insuliiniga või ravimitega, mis suurendavad insuliini vabanemist kõhunäärdest, võib esineda veresuhkrutaseme liigset langust (hüpoglükeemiat), mis võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu värisemine, higistamine või nägemishäired ning mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

3. Kuidas Steglujan'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

- Steglujan'i soovitatav annus on üks tablett üks kord ööpäevas.
- Steglujan'i annus, mida te võtate, sõltub teie seisundist ja sellest, kui palju te vajate ertugliflosiini ja sitagliptiini, et veresuhkrut kontrolli all hoida.
- Teie arst määrab teile õige annuse. Ärge muutke oma annust, välja arvatud juhul kui arst on seda teile soovitanud.

Kuidas seda ravimit võetakse

- Neelake tablett alla; kui teil on raskusi neelamisega, võite tableti purustada või peenestada.
- Võtke üks tablett igal hommikul. Püüdke see võtta alati samal kellaajal; see aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Võite võtta tableti koos toiduga või ilma.
- Steglujan'i võtmise ajal peate jätkuvalt kinni pidama oma füüsilise koormuse plaanist ja toitumiskavast .

Kui te võtate Steglujan'i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Steglujan'i, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Kui te unustate Steglujan'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, võtke see niipea, kui see teile meenub. Kuid kui on juba peaaegu aeg võtta järgmine annus, siis jätke vahelejäänud annus võtmata ja jätkake ravimi võtmist oma regulaarse kava järgi.

Ärge võtke kahekordset annust (kaht annust samal päeval), kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Steglujan'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Veresuhkru tasemed võivad tõusta, kui lõpetate selle ravimi võtmise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Steglujan'i võtmine ja pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest:

- Tugev ja püsiv kõhuvalu (maopiirkonnas), mis võib kiirguda selga, koos iivelduse ja oksendamise või ilma, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnused.
- Tõsine allergiline reaktsioon (esinemissagedus teadmata), sh lööve, nõgestõbi, villid nahal/naha irdumine ja näo, huulte, keele ja kurgu paistetus, mis võivad põhjustada hingamis- või neelamisraskust. Teie arst võib teile määrata ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja teise ravimi suhkurtõve raviks.

Kui te märkate mis tahes eespool loetletud tõsist kõrvaltoimet, lõpetage selle ravimi võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.

Pöörduge kohe oma arsti poole või lähimasse haiglasse, kui teil on mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

Diabeetiline ketoatsidoos (harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000st)

Need on diabeetilise ketoatsidoosi nähud (vt ka lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade taseme tõus uriinis või veres
- kiire kehakaalu langus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- liigne janu
- sügav ja kiire hingamine
- segasus
- ebatavaline unisus või väsimus
- magus hingeõhk, magus või metalli maitse suus, uriini või higi lõhna muutus

See võib esineda sõltumata vere glükoosisisaldusest. Teie arst võib otsustada ajutiselt või püsivalt lõpetada teie ravi Steglujan'iga.

Kui te märkate mis tahes eespool loetletud kõrvaltoimet, pöörduge koheselt oma arsti poole või lähimasse haiglasse.

Pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole, kui te märkate järgmisi kõrvaltoimeid:

Dehüdratsioon (keha liigne vedelikukaotus; sage, võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

Dehüdratsiooni sümptomiteks on:

- suukuivus
- pearinglus-, jooanud või nõrk tunne, eriti püsti tõustes
- minestamine

Teil võib tõenäolisemalt tekkida dehüdratsioon:

- kui teil on probleeme neerudega
- kui te võtate ravimeid, mis suurendavad uriini tootmist (diureetikume) või langetavad vererõhku
- kui te olete 65-aastane või vanem

Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia; sage)

Teie arst räägib teile, kuidas ravida madalat veresuhkrut ning mida teha, kui teil tekib mõni allpool loetletud sümptomitest või nähtudest. Arst võib vähendada teie insuliini või teise suhkurtõve ravimi annust.

Madala veresuhkru taseme korral võivad esineda järgmised nähud ja sümptomid:

- peavalu
- uimasus
- ärrituvus
- näljatunne
- pearinglus
- segasus
- higistamine
- närvilisus
- nõrkus
- kiire südame löögisagedus

Kui märkate mõnda eespool loetletud kõrvaltoimetest, pöörduge niipea kui võimalik oma arsti poole.

Muud kõrvaltoimed on järgmised:

Väga sage

- tupe pärmseeninfektsioon (soor)
- madal veresuhkur

Sage

- peenise pärmseeninfektsioon
- muutused urineerimises, sh tugev tung sagedamini urineerida, suuremad uriini kogused või öine urineerimine
- janu
- sügelus tupes
- vereanalüüsides võib esineda vere ureasisalduse muutus
- vereanalüüsides võib esineda muutusi üldkolesterooli ja nn halva kolesterooli, mida nimetatakse LDL (see on teatud tüüpi rasv teie veres), tasemetes
- vereanalüüsides võib esineda punaste vereliblede hulga (seda nimetatakse hemoglobiiniks) muutusi
- kõhukinnisus
- kõhugaasid
- labakäte või -jalgade tursed
- gripp
- peavalu
- ülemiste hingamisteede infektsioon

- ninakinnisus või vesine nohu ja kurguvalu
- osteoartriit
- valu käes või jalgas
- iiveldus/oksendamine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100st)

- vereanalüüsides võib esineda neerufunktsiooniga seotud muutusi (nt kreatiniin)
- valulik urineerimine
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- uimasus
- suukuivus
- pearinglus
- sügelus

Harv

- vereliistakute arvu vähenemine

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neeruprobleemid (mõnikord on vajalik dialüüs)
- liigesevalu
- lihasvalu
- seljavalu
- interstitsiaalne kopsuhaigus
- bulloosne pemfigoid (teatud tüüpi nahavill)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Steglujan'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või sellel on märke avamisest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Steglujan sisaldab

- Toimeained on ertuglifloosin ja sitagliptiin.
 - Üks Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosin L-pürogluutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiinfosfaatmonohüdraadina).

- Üks Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15 mg ertuglifloosiini (ertuglifloosiin L-püroglutaamhappega) ja 100 mg sitagliptiini (sitagliptiinfosfaatmonohüdraadina).
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460), kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumkroskarmelloos, naatriumstearüülfumaraat (E487), magneesiumstearaat (E470b).
 - Tableti kate: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüülselluloos (E463), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), must raudoksiid (E172), karnaubavaha (E903).

Kuidas Steglujan välja näeb ja pakendi sisu

- Steglujan 5 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on beežid 12,0 x 7,4 mm mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „554“ ja teine külj on sile.
- Steglujan 15 mg/100 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on pruunid 12,0 x 7,4 mm mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „555“ ja teine külj on sile.

Steglujan on saadaval alumiinium/PVC/PA/alumiinium blistrites. Pakendi suurused on 14, 28, 30, 84, 90 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonita blistrites ja 30x1 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonitud üheannuselistes blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: + 351 21 4465700
clie@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

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ertuglifloosin/sitagliptiini perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Käimasoleva kliinilise uuringu vaheandmed ertuglifloosiini lisamise kohta standardravi saavatele patsientidele, kellel on 2. tüüpi diabeet ja anamneesis diagnoositud vaskulaarne haigus, viitavad ligikaudu 1,2...1,6-kordsele alajäseme amputatsiooni riski suurenemisele ertuglifloosiiniga ravi saavatel patsientidel. Amputatsiooniriski suurenemist ertuglifloosiini kasutamisel toetavad ka laialdased ohutusosalased koondandmed. Kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes olev teave „Pikaajalistes kliinilistes uuringutes teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäseme (peamiselt varvaste) amputatsiooni juhtude sagenemist“ ei ole piisav. Seetõttu ei saa ravimiteabe uuendamisega oodata uuringu MK-8835-004/B1521021 lõplike tulemuste esitamiseni aastal 2020, vaid lõigus 4.4 tuleb uuendada teavet alajäsemete amputatsiooni kohta juba praeguste andmete põhjal ja kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega tuleb uuendada ka pakendi infolehte.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ertuglifloosin/sitagliptiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et ertuglifloosin/sitagliptiini sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.