

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta
Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta

5 mg ertugliflozin (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptin (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tablettánként.

Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta

15 mg ertugliflozin (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptin (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta

Bézs, 12,0 × 7,4 mm-es, mandula alakú filmtabletta, egyik oldalán „554” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta

Barna, 12,0 × 7,4 mm-es, mandula alakú filmtabletta, egyik oldalán „555” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Steglujan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 18 éves és idősebb felnőtteknek javallott a glykaemiás kontroll javítására, diéta és testmozgás mellett:

- ha a metformin és/vagy egy szulfonilurea (SU) és a Steglujan valamelyik hatóanyagának alkalmazása mellett a glykaemiás kontroll nem megfelelő.
- azoknál a betegeknél, akik már különálló tabletták formájában ertugliflozin és szitagliptin kombinációs kezelésben részesülnek.

(A kombinációkkal és a glykaemiás kontrollra gyakorolt hatásokkal kapcsolatos vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban.)

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt kezdő adag naponta egyszer 5 mg ertugliflozin/100 mg szitagliptin. A kezdő dózist toleráló betegeknél az adag naponta egyszer 15 mg ertugliflozin/100 mg szitagliptinre emelhető, amennyiben további glykaemiás kontrollra van szükség.

Azoknál az ertugliflozint szedő betegeknél, akiket Steglujan szedésére állítanak át, megtartható az ertugliflozin adagja.

Amikor a Steglujant inzulinval vagy az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.4, 4.5, és 4.8 pont).

A Steglujan-kezelés megkezdése előtt az olyan betegeknél, akiknél volumen-deplécio áll fenn, az állapot rendezése javasolt (lásd 4.4 pont).

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell venni, amint azt a beteg észreveszi. A betegeknak nem szabad ugyanazon a napon két adag Steglujant bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A Steglujan terápia indítása előtt, és azt követően rendszeres időközönként a vesefunkció vizsgálata javasolt (lásd 4.4 pont).

A készítménnyel történő terápia indítása nem javasolt olyan betegeknél, akiknél a becsült glomerulus filtrációs ráta (eGFR) alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc (lásd 4.4 pont).

A Steglujan adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc.

Az ertugliflozin és szitagliptin fix kombinációja nem alkalmazható súlyos vesekárosodás esetén, végstádiumú vesebetegségben (*end-stage renal disease* – ESRD) vagy dialízist kapó betegeknél, mivel ezeknél a betegeknél az ertugliflozin várhatóan nem hatásos.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Steglujan dózismódosítása nem szükséges. A Steglujant súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, és alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Idős kor (≥ 65 év)

Az életkor alapján nem javasolt a Steglujan dózisának módosítása. Az idős betegeknél gyakrabban fordul elő vesekárosodás. Mivel az ertugliflozin szedésének megkezdése után vesefunkciós rendellenességek léphetnek fel, és ismert, hogy a szitagliptin főként a veséken keresztül ürül ki, idős betegeknél a vesefunkció gyakoribb ellenőrzésére van szükség. A vesefunkciót és a volumen-deplécio kockázatát figyelembe kell venni (lásd 4.4 és 4.8 pont). A Steglujannal a 75 éves és idősebb betegeknél korlátozott a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

A Steglujan biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Steglujant naponta egyszer, reggel, szájon át, étellel vagy anélkül kell bevenni. Nyelészavar esetén a tableta kettétörhető vagy összetörhető, mivel ez egy azonnali hatóanyag-leadású adagolási forma.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános információk

A Steglujan nem alkalmazható 1-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél.

Acut pancreatitis

A dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók alkalmazása az acut pancreatitis kialakulásának kockázatával hozták összefüggésbe. A betegeket tájékoztatni kell az acut pancreatitis jellemző tünetéről, a tartós, erős hasi fájdalomról. A szitagliptin szedésének leállítását követően (szupportív kezeléssel vagy anélkül) a pancreatitis gyógyulását figyelték meg, de nagyon ritka esetekben nekrotizáló vagy haemorrhagiás pancreatitist és/vagy halálesetet is jelentettek. Ha pancreatitis gyanúja áll fenn, a Steglujan és más potenciálisan gyanúsítható gyógyszerek szedését abba kell hagyni. Amennyiben acut pancreatitis igazolódik, a Steglujan szedését nem szabad újra elkezdni. Körültekintően kell eljárni olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében pancreatitis szerepel.

Hypotensio/Volumen-depléció

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravasculáris volumen csökkenéséhez vezethet. Ezért a Steglujan szedésének megkezdése után tünetekkel járó hypotensio jelentkezhet (lásd 4.8 pont), különösen a csökkent vesefunkciójú betegeknél (az eGFR alacsonyabb mint 60 ml/perc/1,73 m² vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc), az idős betegeknél (≥ 65 év), a diuretikumokat kapó betegeknél vagy az olyan, vérnyomás-csökkentő terápiában részesülő betegeknél, akiknek kórtörténetében hypotensio szerepel. A Steglujan adásának megkezdése előtt a volumen státuszt értékelni, és ha az indokolt, korrigálni kell. A kezelés megkezdését követően az erre utaló jeleket és tüneteket monitorozni kell.

Hatásmechanizmusa miatt az ertugliflozin ozmotikus diuresist indukál, és növeli a szérum kreatininszintet, valamint csökkenti az eGFR-t. A szérum kreatininszint emelkedése és az eGFR csökkenése nagyobb volt a közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont).

Az esetlegesen folyadékvesztéshez vezető állapotok (pl. gastrointestinalis kórképek) esetén a Steglujant kapó betegeknél a volumen státusz (pl. fizikális vizsgálat, vérnyomásmérések, laboratóriumi vizsgálatok, beleértve a hematokritot is) és az elektrolitok gondos monitorozása javasolt. A folyadékvesztés korrigálásáig a Steglujan-kezelés átmeneti felfüggesztése mérlegelendő.

Diabeteses ketoacidosis

Diabeteses ketoacidosis ritka eseteit, köztük életveszélyes és halálos kimenetelű eseteket is jelentettek a klinikai vizsgálatokban, és a forgalomba hozatalt követően a nátrium-glükóz kotranszporter 2 (SGLT2-)-gátlókkal kezelt betegeknél, valamint az ertugliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban is jelentettek ilyen eseteket. Számos esetben az állapot megjelenése atípusos volt, a vércukorértékek mindössze mérsékelt, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti emelkedésével. Nem ismert, hogy a diabeteses ketoacidosis nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a magasabb ertugliflozin dózisok esetén.

A diabeteses ketoacidosis kockázatát a nem specifikus tünetek, mint például a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, fokozott szomjúságérzet, nehézlégzés, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén mérlegelni kell. Ha ezek a tünetek megjelennek, a betegeknél a ketoacidosis azonnal – a vércukorszinttől függetlenül – vizsgálni kell.

Azoknál a betegeknél, akiknél feltételezhető vagy diagnosztizált diabeteses ketoacidosis áll fenn, a Steglujan-kezelést azonnal abba kell hagyni.

Nagy műtéti beavatkozás vagy akut, súlyos betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. A Steglujan-kezelést mindkét esetben újra lehet kezdeni, ha a beteg állapota stabilizálódott.

A Steglujan-kezelés megkezdésekor a beteg anamnézisében szereplő, a ketoacidosisra esetleg predisponáló tényezőket mérlegelni kell.

A következő betegcsoportok esetén magasabb lehet a diabeteses ketoacidosis kockázata: alacsony rezerv béta-sejt funkciójú betegek (pl. alacsony C-peptid szintű 2-es típusú diabeteses betegek vagy látens autoimmun diabeteses felnőttek (LADA) vagy olyan betegek, akiknek az anamnézisében pancreatitis szerepel), korlátozott táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető kórképekben szenvedők, azok a betegek, akiknél csökkentették az inzulin adagokat, valamint azok a betegek, akiknél egy akut betegség, műtét vagy alkohol abúzus miatt fokozott az inzulinigény. Az SGLT2-gátlókat ezeknél a betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Az SGLT2-gátló-kezelés ismételt elkezdése nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a korábbi SGLT2-gátló-kezelés alatt diabeteses ketoacidosis alakult ki, kivéve, ha egy másik, egyértelmű kiváltó tényezőt azonosítottak, és azt meg is szüntették.

A Steglujan biztonságosságát és hatásosságát az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél nem igazolták, és a Steglujant nem szabad 1-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésére alkalmazni. A klinikai vizsgálatokból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a diabeteses ketoacidosis előfordulása gyakori, amikor az 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeket SGLT2-gátlókkal kezelik.

Alsó végtag amputációk

Egy folyamatban lévő klinikai vizsgálatban, melynek során az előírt terápián felül ertugliflozint adtak olyan, 2-es típusú diabeteses betegeknek, akik kórtörténetében igazolt cardiovascularis megbetegedés szerepelt, az ertugliflozinnal kezelt betegeknél az alsó végtagi (elsősorban lábujj) amputáció esetek hozzávetőleg 1,2 – 1,6-szeres emelkedését figyelték meg. Egy másik SGLT2-gátlóval végzett hosszú távú klinikai vizsgálatokban szintén az alsó végtagi (elsősorban a lábujj) amputáció eseteinek növekedését figyelték meg. Mivel a kiváltó mechanizmust nem azonosították, az amputáció kockázati tényezői (az általános kockázati tényezőkön felül) nem ismertek.

Az ertugliflozin/szitagliptin-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni azokat, a beteg kórtörténetében szereplő tényezőket, amelyek növelhetik az amputáció kockázatát. Óvintézkedésként fontolóra kell venni az amputációs események szempontjából nagyobb kockázatú betegek szoros monitorozását, valamint a rutinszerű, preventív lábápolás fontosságával és a megfelelő hidratációval kapcsolatos tanácsadást. Megfontolható az ertugliflozin/szitagliptin-kezelés leállításának is azoknál a betegeknél, akiknél az esetlegesen amputációt megelőző állapot (pl.: alsó végtagi bőrfekély, fertőzés, osteomyelitis vagy gangraena) alakul ki.

A vesefunkció károsodása

Az ertugliflozin hatásossága függ a veseműködéstől. A hatásosság csökkent az olyan betegeknél, akik közepesen súlyos vesekárosodásban szenvednek, és valószínűleg hiányzik az olyan betegeknél, akiknek súlyos vesekárosodásuk van (lásd 4.2 pont).

A Steglujan adását nem szabad elkezdeni az olyan betegeknél, akiknél az eGFR alacsonyabb mint $60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc . A hatásosság csökkenése miatt a Steglujan adását abba kell hagyni, ha az eGFR tartósan alacsonyabb mint $45 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vagy a kreatinin-clearance értéke tartósan alacsonyabb mint 45 ml/perc .

A vesefunkció monitorozása az alábbiak szerint javasolt:

- A Steglujan adásának elkezdése előtt, és a kezelés alatt rendszeres időközönként (lásd 4.2 pont).
- Gyakrabban az olyan betegeknél, akiknél az eGFR alacsonyabb mint $60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ vagy a kreatinin-clearance értéke alacsonyabb mint 60 ml/perc .

Hypoglykaemia inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok egyidejű alkalmazása mellett

Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák, amelyekről ismert, hogy hypoglykaemiát okoznak (lásd 4.8 pont). A szitagliptin inzulinnal vagy egy szulfonilureával kombinációban történő alkalmazásakor hypoglykaemiát figyeltek meg. Ezért a Steglujannal kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében alacsonyabb dózsis inzulindra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Genitalis mycoticus infekciók

Az ertugliflozin növeli a genitalis mycoticus infekciók kockázatát. Az SGLT2-gátlókkal végzett vizsgálatokban azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében genitalis mycoticus infekciók szerepelnek, valamint a nem körülmetélt férfiaknál nagyobb valószínűséggel alakultak ki genitalis mycoticus infekciók (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni és megfelelő módon kezelni kell.

Húgyúti fertőzések

A vizeletbe történő cukor kiválasztás a húgyúti fertőzés fokozott kockázatával járhat. A húgyúti fertőzések előfordulási gyakorisága nem különbözött jelentősen az 5 mg és a 15 mg ertugliflozin-csoportban (4,0% és 4,1%) és a placebo-csoportban (3,9%). A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, és súlyos esetről nem számoltak be. A pyelonephritis vagy urosepsis kezelésekor az ertugliflozin adásának átmeneti abbahagyását kell mérlegelni.

Túlérzékenységi reakciók

Szitagliptinnel kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek (lásd 4.8 pont). E reakciók közé tartoznak az anaphylaxia, az angiooedema és az exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát is. E reakciók a kezelés megkezdését követő első 3 hónapon belül – egyes jelentések szerint az első adagot követően – alakultak ki. Amennyiben túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel, a Steglujan szedését abba kell hagyni. Meg kell vizsgálni a reakció egyéb lehetséges okait, és a diabetes kezelésének más módját kell megkezdni.

Bullosus pemphigoid

A DPP-4-gátlókat – beleértve a szitagliptint is – szedő betegeknél a forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoidról számoltak be. Ha bullosus pemphigoid gyanúja áll fenn, a Steglujan szedését abba kell hagyni.

Idős betegek

Idős betegeknél fokozott lehet a volumen-depléció kockázata. Az ertugliflozinnal kezelt 65 éves és idősebb betegeknél nagyobb volt a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága, mint a fiatalabb betegeknél. A Steglujan hatásossága várhatóan csökken az idős, csökkent vesefunkciójú betegeknél (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Szívelégtelenség

A Steglujannal a New York Heart Association (NYHA) I – II. stádiumú betegek bevonásával szerzett tapasztalat korlátozott, a NYHA III – IV. stádiumú betegekkel pedig nincs klinikai vizsgálatokban szerzett tapasztalat.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Az ertugliflozin hatásmechanizmusa miatt a Steglujant szedő betegek vizelet glükózzvizsgálata pozitív lesz. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

Interferencia az 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG) méréssel

A glykaemiás kontroll 1,5-AG méréssel történő monitorozása nem javasolt, mivel az 1,5-AG mérés nem megbízható a glykaemiás kontroll vizsgálatára az SGLT2-gátlókat szedő betegeknél. A glykaemiás kontroll monitorozására ezért egyéb módszereket kell alkalmazni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Steglujannal nem végeztek farmakokinetikai gyógyszer-interakciós vizsgálatokat, azonban a Steglujan különálló hatóanyagaival, az ertugliflozinnal és a szitagliptinnel folytattak ilyen jellegű vizsgálatokat.

Ertugliflozin

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Diuretikumok

Az ertugliflozin hozzájárulhat a diuretikumok vízajtó hatásához, és növelheti a dehydratio és a hypotensio kockázatát (lásd 4.4 pont).

Inzulin és inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok

Az inzulin és az inzulin szekréciót fokozó hatóanyagok, mint például a szulfonilureák hypoglykaemiát okoznak. Az ertugliflozin növelheti a hypoglykaemia kockázatát, amikor inzulinnal és/vagy egy inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinációban alkalmazzák. Ezért a Steglujannal történő kombinált alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb dózisu inzulinra vagy inzulin szekréciót fokozó hatóanyagra lehet szükség (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Más gyógyszerek hatásai az ertugliflozin farmakokinetikájára

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa az UGT1A9 és UGT2B7 általi metabolizmus.

Egészséges alanyokkal végzett, egyszeri adagolást alkalmazó interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozin farmakokinetikáját nem változtatja meg a szitagliptin, a metformin, a glimepirid vagy a szimvasztatin.

A rifampin (egy UGT- és CYP-induktor) többszöri adagjának alkalmazása az ertugliflozin AUC-t 39%-kal, és a C_{max} -ot 15%-kal csökkenti. Az expozíció ilyen csökkenése klinikailag nem jelentős, ezért a dózis módosítása nem javasolt. Más induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál) klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható.

Az UGT-gátlóknak az ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását klinikailag nem vizsgálták, de az ertugliflozin-expozíció UGT-gátlás miatti bármilyen potenciális növekedését nem tekintik klinikailag jelentősnek.

Az ertugliflozin hatásai egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára

Egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az ertugliflozinnak nincs klinikailag jelentős hatása a szitagliptin, a metformin és a glimepirid farmakokinetikai tulajdonságaira.

A szimvasztatin és az ertugliflozin egyidejű alkalmazása a szimvasztatin AUC-értékének 24%-os és C_{max} értékének 19%-os emelkedését, valamint a szimvasztatinsav AUC-értékének 30%-os és C_{max} értékének 16%-os növekedését eredményezte. A szimvasztatin és a szimvasztatinsav kisfokú emelkedésének mechanizmusa nem ismert, és az nem az ertugliflozin általi OATP-gátláson keresztül valósul meg. Ezeket az emelkedéseket nem tartják klinikailag jelentősnek.

Szitagliptin

Farmakokinetikai interakciók

Más gyógyszerek hatása a szitagliptinre

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a szitagliptin korlátozott metabolizmusáért elsődlegesen a CYP3A4 enzim felelős, a CYP2C8 közreműködésével.

Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („end stage renal disease” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat. Ezért lehetséges tehát, hogy az erős CYP3A4-gátlók (azaz a ketokonazol, az itraconazol, a ritonavir, a klaritromicin) a súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegeknél megváltoztathatják a szitagliptin farmakokinetikáját.

A 2-es típusú diabeteses vagy egészséges önkéntesekkel végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a metforminnak és a ciklosporinnak nincs klinikailag jelentős hatása a szitagliptin farmakokinetikájára.

A szitagliptin más készítményekre gyakorolt hatásai

A gyógyszer-interakciós vizsgálatokban a szitagliptinnek nem volt klinikailag jelentős hatása a következők farmakokinetikájára: metformin, roziglitazon, gliburid, szimvasztatin, warfarin és orális fogamzásgátlók.

Digoxin: A szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációkat. Napi 0,25 mg digoxin és 100 mg szitagliptin 10 napon át történő együttes alkalmazása a digoxin plazma AUC-értékét átlagosan 11%-kal, míg a plazma C_{max} -értékét átlagosan 18%-kal emelte meg. A digoxin dózismódosítása nem javasolt. A digoxin-toxicitás kockázatának kitett betegeket azonban monitorozni kell, amennyiben a szitagliptin és a digoxin együttes alkalmazására kerül sor.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Steglujan terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az ertugliflozin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek eredményei alapján az ertugliflozin befolyásolhatja a vesék fejlődését és érését (lásd 5.3 pont). Ezért a Steglujan alkalmazása nem javallt a terhesség alatt.

Szoptatás

Nincs információ a Steglujan vagy különálló hatóanyagainak emberi anyatejben való jelenlétére, a szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásaira vagy az anyatej termelődésére gyakorolt hatásaira vonatkozóan. Szoptató állatoknál nem végeztek vizsgálatokat a Steglujan kombinált hatóanyagaival. Az ertugliflozin és a szitagliptin jelen van a szoptató patkányok anyatejében. Az ertugliflozin hatással volt a szoptató patkányok utódaira.

Ertugliflozinnal kezelt fiatal patkányoknál farmakológiailag mediált hatásokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont). Mivel az emberi vesék érése *in utero* és az élet első 2 éve alatt történik, amikor a szoptatás mellett kialakuló expozíció bekövetkezhet, az újszülöttre/csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. A Steglujan alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A Steglujan emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az állatkísérletekben nem észlelték az ertugliflozin vagy a szitagliptin fertilitásra gyakorolt hatását (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Steglujan nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Gépjárművezeteskör vagy gépek kezeléskör figyelembe kell venni azonban, hogy a szitagliptin szedése mellett szédülésről és álmoságról számoltak be. Továbbá, a betegeket figyelmeztetni kell a hypoglykaemia kockázatára, amikor a Steglujant inzulinnal vagy egy, az inzulin szekréciót fokozó hatóanyaggal kombinálva alkalmazzák, valamint a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatások, mint például a posturalis szédülés emelkedett kockázatára (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Ertugliflozin és szitagliptin

Az együttesen alkalmazott ertugliflozin és szitagliptin biztonságosságát 26 héten keresztül, 990, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg bevonásával értékelték három vizsgálatban: egy naponta egyszer, 100 mg szitagliptinnel kombinációban adott 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint a különálló komponensekkel összehasonlító faktoriális vizsgálatban; egy naponta egyszer, 100 mg szitagliptinhez és metforminhoz kiegészítésként adott 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal végzett placebo-kontrollos vizsgálatban; és egy placebo-kontrollos, naponta egyszer, 100 mg szitagliptinnel kombinációban adott 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin kezdő terápiát alkalmazó vizsgálatban (lásd 5.1 pont). Az e három vizsgálatban megfigyelt mellékhatások előfordulási gyakorisága és típusai hasonlóak voltak az ertugliflozin mellett megfigyelt mellékhatásokhoz, és alább, az 1. táblázatban kerültek feltüntetésre. Ebben a három, szitagliptint alkalmazó vizsgálatban nem azonosítottak további mellékhatásokat a három placebo-kontrollos, ertugliflozin vizsgálattal összehasonlítva (lásd alább).

Ertugliflozin

A placebo-kontrollos vizsgálatok összesítése

A biztonságosság elsődleges értékelését három, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálat összesítése alapján végezték. Az ertugliflozint egy vizsgálatban monoterápiában, és két vizsgálatban kiegészítő kezelésként alkalmazták (lásd 5.1 pont). Ezek az adatok 1029 beteg ertugliflozin-expozícióját tükrözik, és az expozíció átlagos időtartama megközelítőleg 25 hét volt. A betegek naponta egyszer kaptak 5 mg ertugliflozint (N = 519), 15 mg ertugliflozint (N = 510) vagy placebót (N = 515).

A klinikai programban leggyakrabban jelentett mellékhatás a vulvovaginalis mycoticus fertőzés és más, női genitális mycoticus infekciók voltak. Ritkán súlyos diabeteses ketoacidosis fordult elő. A gyakoriságokat lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” részben, és lásd 4.4 pont.

Szitagliptin

Súlyos mellékhatásokról, köztük pancreatitistről és túlérzékenységi reakciókról számoltak be. Hypoglykaemiáról számoltak be szulfonilureával (4,7% – 13,8%) és inzulinnal (9,6%) való kombinációban (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	
Nagyon gyakori	Vulvovaginalis mycoticus infekciók és egyéb női genitális mycoticus infekciók ^{*,†,1}
Gyakori	Candida balanitis és egyéb férfi genitális mycoticus infekciók ^{*,†,1}
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Ritka	Thrombocytopenia ²
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem ismert	Túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat is ^{*,a,2}

Szervrendszeri kategóriák Gyakoriság	Mellékhatás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypoglykaemia ^{*,†,1,2}
Ritka	Diabetesez ketoacidosis ^{*,†,1}
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás ²
Nem gyakori	Szédülés ²
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nem ismert	Interstitialis tüdőbetegség ^{a,2}
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Székrekedés ²
Nem ismert	Hányás ^{a,2}
Nem ismert	Acut pancreatitis ^{a,*,b,2}
Nem ismert	Fatális és nem fatális kimenetelű haemorrhagiás és nekrotizáló pancreatitis ^{*,a,2}
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Pruritus ^{a,2}
Nem ismert	Angioedema ^{a,*,2}
Nem ismert	Kiütés ^{a,*,2}
Nem ismert	Urticaria ^{a,*,2}
Nem ismert	Cutan vasculitis ^{a,*,2}
Nem ismert	Exfoliatív bőrelváltozások, beleértve a Stevens-Johnson szindrómát is ^{a,*,2}
Nem ismert	Bullosus pemphigoid ^{a,*,2}
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem ismert	Arthralgia ^{a,2}
Nem ismert	Myalgia ^{a,2}
Nem ismert	Hátfájás ^{a,2}
Nem ismert	Arthropathia ^{a,2}
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Volumen-deplécio ^{*,†,1}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Gyakoribb vizeletürítés ^{‡,1}
Nem gyakori	Dysuria ¹ , emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulus filtrációs ráta ^{†,1}
Nem ismert	Vesefunkció-károsodás ^{a,2}
Nem ismert	Acut veseelégtelenség ^{a,2}
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Gyakori	Vulvovaginalis pruritus ¹
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Szomjúságérzet ^{§,1}
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Gyakori	Megváltozott szérum lipidszint ^{¶,1} , emelkedett hemoglobinszint ^{**1} , emelkedett karbamidnitrogénszint a vérben ^{¶¶1}

¹ Az ertugliflozin mellett megfigyelt mellékhatás.

² A szitagliptin mellett megfigyelt mellékhatás.

* Lásd 4.4 pont.

† További információkért lásd az alábbi alpontokat.

‡ Beleértve: pollakisuria, sürgető vizelési inger, polyuria, megnövekedett vizeletmennyiség és nocturia.

§ Beleértve: szomjúságérzet és polydipsia.

¶ Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos százalékos változás a következő volt: LDL-koleszterinszint 5,8% és 8,4%, vs. 3,2%; összkoleszterinszint 2,8% és 5,7%, vs. 1,1%, azonban HDL-C 6,2% és 7,6% vs. 1,9%. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén a placebohoz viszonyított, a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás középértéke a következő volt: trigliceridek -3,9% és -1,7%, vs. 4,5%.

** Azon alanyok aránya, akiknél a hemoglobinszint emelkedése legalább 1 alkalommal > 2,0 g/dl volt, magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin-csoportokban (4,7% és 4,1%), mint a placebo-csoportban (0,6%).

¶¶ Azon alanyok aránya, akiknél a vér karbamidnitrogénszint értékei bármikor $\geq 50\%$ -os, és a normálérték felső határát meghaladó emelkedést mutattak, számszerűen magasabb volt az ertugliflozin 5 mg és 15 mg csoportban (7,9% és 9,8%), mint a placebo-csoportban (5,1%).

^a A mellékhatásokat a forgalomba hozatalt követő felügyelet során azonosították.

^b Lásd alább, a *TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálatra* vonatkozó részt.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Volumen-depléció (ertugliflozin)

Az ertugliflozin ozmotikus diuresist idéz elő, ami az intravasculáris volumen csökkenéséhez, valamint a volumen-deplécióval összefüggő mellékhatásokhoz vezethet. Az összesített placebo-kontrollos vizsgálatokban a volumen-deplécióval összefüggő nemkívánatos események (dehydratio, posturalis szédülés, presyncope, ájulás, hypotensio és orthostaticus hypotensio) előfordulási gyakorisága alacsony volt (< 2%), és nem különbözött jelentősen az ertugliflozin- és a placebo-csoportok esetén. A III. fázisú vizsgálatok szélesebb körű összesítésének alsóport-analíziseiben azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, azoknál a betegeknél, akiknek a kora ≥ 65 év volt, valamint a diuretikumokat kapó betegeknél magasabb volt a volumen-depléció előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban, mint a komparátor-csoportban (lásd 4.2 és 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az előfordulási gyakoriság 5,1% volt az 5 mg ertugliflozin-, 2,6% volt a 15 mg ertugliflozin-, és 0,5% volt a komparátor-csoportban, és azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 45 - < 60 ml/perc/1,73 m² volt, az incidencia 6,4%, 3,7% és 0% volt.

Hypoglykaemia (ertugliflozin)

A placebo-kontrollos összesített vizsgálatokban a dokumentált hypoglykaemia előfordulási aránya magasabb volt az 5 mg és 15 mg ertugliflozin csoportokban (5,0% és 4,5%) a placebóval összehasonlítva (2,9%). Ebben a populációban a súlyos hypoglykaemia előfordulási gyakorisága minden csoportban 0,4% volt. Amikor az ertugliflozint monoterápiában alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az ertugliflozin-csoportban 2,6% volt mindkét csoportban, és 0,7% volt a placebo-csoportban. Amikor a metformin mellé kiegészítésként adva alkalmazták, a hypoglykaemiás események előfordulási gyakorisága az 5 mg ertugliflozin-csoportban 7,2%, a 15 mg ertugliflozin-csoportban 7,8%, és a placebo-csoportban 4,3% volt.

Amikor az ertugliflozint metformin mellé adták, és a szulfonilureával hasonlították össze, a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága magasabb volt a szulfonilurea (27%), mint az ertugliflozin esetén (5,6% az 5 mg és 8,2% a 15 mg ertugliflozin esetén).

Az inzulint, szulfonilureát vagy meglitinideket háttérkezelésként kapó, közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dokumentált hypoglykaemia 36%, 27% és 36% volt az 5 mg ertugliflozint, 15 mg ertugliflozint és placebót kapó betegeknél (lásd 4.2, 4.4 és 4.5 pont).

Diabeteses ketoacidosis (ertugliflozin)

Az ertugliflozinnal végzett klinikai program alatt ketoacidosiszt azonosítottak a 3409, ertugliflozinnal kezelt beteg közül 3-nál (0,1%), és a komparátorral kezelt betegek 0,0%-ánál (lásd 4.4 pont).

Emelkedett kreatininszint a vérben/csökkent glomerulus filtrációs ráta és vesével összefüggő események (ertugliflozin)

Az átlagos kreatininszint kezdeti emelkedése és az átlagos eGFR csökkenése az ertugliflozinnal kezelt betegeknél a folyamatos kezelés alatt rendszerint átmeneti volt. A vizsgálat megkezdésekor közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél az átlagos változás nagyobb volt, és a 26. hétre nem tért vissza a kiindulási értékre. Ezek a változások a kezelés abbahagyása után normalizálódtak.

A vesével összefüggő mellékhatások (pl. akut vesekárosodás, károsodott vesefunkció, akut prerenalis insufficiencia) jelentkezhettek az ertugliflozinnal kezelt betegeknek, különösen a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, ahol a vesével összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága 2,5%, 1,3% és 0,6% volt az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és a placebóval kezelt betegeknek.

Genitalis mycoticus infekciók (ertugliflozin)

Három placebo-kontrollos klinikai vizsgálat összesítésében a női genitális mycoticus infekciók (pl. genitális candidiasis, genitális gombás fertőzés, hüvelyi fertőzés, vulvitis, vulvovaginalis candidiasis, vulvovaginalis mycoticus fertőzés, vulvovaginitis) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 9,1%-ánál, 12%-ánál és 3,0%-ánál fordult elő. Nőknél a kezelés genitális mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő (lásd 4.4 pont).

Ugyanebben az összesítésben a férfi genitális mycoticus infekciók (pl. a candida balanitis, balanoposthitis, genitális fertőzés, genitális gombás fertőzés) az 5 mg ertugliflozinnal, a 15 mg ertugliflozinnal és placebóval kezelt betegek 3,7%-ánál, 4,2%-ánál és 0,4%-ánál fordultak elő. A férfi genitális mycoticus infekciók gyakrabban fordultak elő a nem körülmetélt férfiaknál. Férfiaknál a kezelés genitális mycoticus infekciók miatti abbahagyása az ertugliflozinnal kezelt betegek 0,2%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő. Ritka esetekben phimosisről számoltak be, és egyes esetekben circumcisiót is végeztek (lásd 4.4 pont).

Szitagliptin

A fenti táblázatban ismertetett mellékhatások mellett a gyógyszerrel történő ok-okozati viszonytól függetlenül jelentett, és szitagliptinnel kezelt betegek legalább 5%-ánál vagy ennél gyakrabban fellépő nemkívánatos események közé tartozott a felső légúti fertőzés és a nasopharyngitis. A további, a gyógyszerrel történő ok-okozati összefüggéstől függetlenül jelentett, és a szitagliptinnel kezelt betegeknek gyakrabban (a kontrollcsoporthoz képest a szitagliptin mellett az 5%-os szintet el nem érő, de > 0,5%-nál magasabb gyakoriság mellett) előforduló mellékhatások közé tartozott az osteoarthritis és a végtagfájdalom.

A szitagliptin és más antidiabetikumok kombinációjának alkalmazását értékelő vizsgálatok során egyes mellékhatásokat gyakrabban figyeltek meg, mint a szitagliptin monoterápiás vizsgálatokban. Ezek közé tartozik a hypoglykaemia (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett előfordulása nagyon gyakori volt), az influenza ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett gyakori volt), a hányinger és hányás (metformin mellett gyakori volt), flatulencia (metformin vagy pioglitazon mellett gyakori volt), a székrekedés (szulfonilurea és metformin kombinációja mellett gyakori volt), a perifériás oedema (pioglitazon vagy a pioglitazon és metformin kombinációja mellett gyakori volt), az aluszékonyosság és a hasmenés (metformin mellett nem gyakori volt), valamint a szájszárazság ((metforminnal vagy anélkül kapott) inzulin mellett nem gyakori volt).

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A szitagliptin mellett megfigyelt cardiovascularis végpontokat értékelő vizsgálatban (TECOS – Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) 7332, napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/ $1,73$ m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptinnel kezelt, valamint 7339, placebóval kezelt beteg vett részt a beválasztás szerinti populációban. Mindkét kezelést a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellett alkalmazták. A szitagliptint kapó betegeknek fellépő, súlyos nemkívánatos események összesített előfordulási aránya hasonló volt a placebót kapóknál megfigyelthez.

A beválasztás szerinti populációban a kiinduláskor inzulint és/vagy szulfonilureát kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 2,7% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 2,5% a placebóval kezeltéknek. Az inzulint és/vagy szulfonilureát a kiinduláskor nem kapó betegeknek a súlyos hypoglykaemia előfordulási aránya 1,0% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,7% a placebóval kezeltéknek. Az igazolt pancreatitis események előfordulási aránya 0,3% volt a szitagliptinnel kezelt betegeknek, és 0,2% a placebóval kezeltéknek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Steglujannal történő túlادagolás esetén a szokásos szupportív intézkedéseket kell alkalmazni (pl. a nem felszívódott anyag eltávolítása a tápcsatornából, klinikai monitorozás alkalmazása, ide értve egy EKG vizsgálat elvégzését, és szupportív kezelés elkezdése), amelyeket a beteg klinikai státusza határoz meg.

Ertugliflozin

Az ertugliflozin egészséges alanyoknál egyetlen, legfeljebb 300 mg-os *per os* dózissal és 2 héten át tartó, legfeljebb napi 100 mg-os többszöri adagig nem mutatott semmilyen toxicitást. A túlادagolás okozta potenciális akut tüneteket és jeleket nem azonosították. Az ertugliflozin haemodialysissal történő eltávolítását nem vizsgálták.

Szitagliptin

A kontrollós klinikai vizsgálatok során egészséges résztvevők legfeljebb 800 mg, egyszeri szitagliptin-dózist kaptak. Egy vizsgálatban a szitagliptin 800 mg-os adagja mellett minimális, klinikailag nem releváns mértékű QTc-emelkedést figyeltek meg. Klinikai vizsgálatokban 800 mg feletti dózissal kapcsolatban nincs tapasztalat. Az I. fázisú, többsdózisos vizsgálatok során legfeljebb 10 napig adagolt, naponta legfeljebb 600 mg szitagliptin-dózis, illetve legfeljebb 28 napig adagolt, naponta legfeljebb 400 mg szitagliptin-dózis mellett nem figyeltek meg dózisfüggő klinikai mellékhatásokat.

A szitagliptin közepes mértékben dializálható. A klinikai vizsgálatokban a dózis hozzávetőleg 13,5%-a volt eltávolítható egy 3-4 órás hemodialízis-kezelés során. Amennyiben klinikailag indokolt, fontolóra kell venni a hosszabb ideig tartó hemodialízis lehetőségét. Nem ismeretes, hogy a szitagliptin dializálható-e peritoneális dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antidiabetikus terápia, vércukorcsökkentő szerek (*per os*) kombinációi, ATC kód: A10BD24.

Hatásmechanizmus

A Steglujan két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú vércukorszint-csökkentő szer, az SGLT2-gátlók közé tartozó ertugliflozin és a DPP-4 gátlók közé tartozó szitagliptin-foszfát kombinációja, melyek a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek glykaemiás kontrollját javítják.

Ertugliflozin

Az SGLT2 a glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő glükóz reabszorpcióért felelős legfőbb transzporter. Az ertugliflozin egy potens, szelektív és reverzibilis SGLT2-gátló. Az SGLT2 gátlásával az ertugliflozin csökkenti a filtrálódott glükóz renális reabszorpcióját, és csökkenti a glükóz renális küszöbértékét, ennek következtében növeli a vizelettel történő glükózkiválasztást.

Szitagliptin

A szitagliptin a dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4)-gátlóként ismert orális antidiabetikumok osztályának tagja. A glykaemiás kontroll e gyógyszer alkalmazása mellett megfigyelt javulása az aktív inkretin hormonok szintjének növelésével állhat összefüggésben. Az inkretin hormonokat – beleértve az 1. típusú glukagonszerű peptidet (GLP-1) és a glükózdependens inzulinotróp polipeptidet (GIP) – a bél

egész nap termeli, és szintjük az étkezést követően megnő. Az inkretinek a glükóz-homeosztázis fiziológiai szabályozásában szerepet játszó endogén rendszer részei. Normális vagy emelkedett vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 és a GIP, a ciklikus AMP-vel működő intracelluláris jelátvitelen keresztül fokozzák a pancreas béta-sejtjeiben az inzulin termelését és felszabadulását. A GLP-1 vagy a DPP-4-gátlókkal történő kezelés a 2-es típusú diabeteses állatokkal végzett kísérletek során javította a béta-sejtek glükózzal szemben mutatott válaszkészségét, valamint stimulálta az inzulin bioszintézisét és felszabadulását. A magasabb inzulinszint mellett megélnék a szövetek glükózfelvétele. A GLP-1 ezen kívül csökkenti a pancreas alfa-sejtjeinek glukagon-kiválasztását. A csökkent glukagon-koncentráció és a magasabb inzulinszint a máj glükóztermelésének visszaeséséhez vezet, mely a vércukorszint csökkenését eredményezi. A GLP-1 és a GIP hatását tekintve glükóz-dependens, mivel alacsony vércukor-koncentráció esetén a GLP-1 nem stimulálja az inzulinfelszabadulást, és nem szupprimálja a glukagonelválasztást. Mind a GLP-1, mind a GIP esetében az inzulinfelszabadulás stimulálása felerősödik, ahogy a glükózkoncentráció a normális fölé emelkedik. Továbbá a GLP-1 a hypoglykaemiára adott normális glukagon-választ nem gátolja. A GLP-1 és GIP aktivitását a DPP-4 enzim korlátozza, mely gyorsan hidrolizálja az inkretin hormonokat, így inaktív termékek képződnek. A szitagliptin megakadályozza az inkretin hormonok DPP-4 általi hidrolízisét, ezáltal növelve az aktív GLP-1 és GIP plazmakoncentrációját. Az aktív inkretinek szintjének növelésével a szitagliptin glükózdependens módon növeli az inzulin felszabadulását, és csökkenti a glukagon szintjét. 2-es típusú diabetesben szenvedő, hiperglykaemiás betegeknek az inzulin és glukagon szintjének ezen változásai alacsonyabb hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})-szinthez, valamint alacsonyabb éhomi és posztprandiális glükóz-koncentrációhoz vezetnek. A szitagliptin glükóz-dependens mechanizmusa különbözik a szulfonilureák mechanizmusától, amely még alacsony glükózsztint mellett is növeli az inzulinelválasztást, ami 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknek és egészséges személyeknek is hypoglykaemiához vezethet. A szitagliptin a DPP-4 enzim hatékony és igen szelektív inhibitora, és terápiás koncentrációban nem gátolja a nagyon hasonló DPP-8 és DPP-9 enzimeket.

Egy egészséges résztvevővel folytatott, kétnapos vizsgálat során, az önmagában adagolt szitagliptin növelte az aktív GLP-1-koncentrációkat, míg az önmagában adagolt metformin hasonló mértékben növelte mind az aktív GLP-1-koncentrációt, mind pedig a GLP-1 összkoncentrációt. A szitagliptin metforminnal történő együttes adása additív hatással volt az aktív GLP-1-koncentrációkra. Az aktív GIP-koncentrációkat a szitagliptin növelte, de a metformin nem.

Farmakodinámiás hatások

Ertugliflozin

Vizelettel történő glükózkiválasztás és vizeletmennyiség

Az ertugliflozin egyszeri és többszöri adagolású alkalmazását követően egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek a vizeletbe kiválasztódó glükóz mennyiségének dózisfüggő növekedését figyelték meg. A dózis-válasz modellezése azt mutatja, hogy az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek közel maximális, vizelettel történő glükózkiválasztást eredményez, ami a maximális gátlás 87%-ának illetve 96%-ának biztosítását jelenti.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Ertugliflozin szitagliptinnel kombinációban alkalmazva

A szitagliptinnel kombinációban adott ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát 3 multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo- és aktív komparátor-kontrollos III. fázisú klinikai vizsgálatban vizsgálták, amelyekben 1985, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt. A 3 vizsgálatban a rasszok szerinti megoszlás a következő volt: 72,9%–90,4% fehér bőrű, 0,0%–20,3% ázsiai, 1,9%–4,5% fekete bőrű és 4,8%–5,4% egyéb. Hispán és latino betegek adták a populáció 15,6%–36,1%-át. E 3 vizsgálatban a betegek átlagéletkora 55,1 év–59,1 év (szélső értékek 21 év - 85 év) volt. A 3 vizsgálatban a betegek 16,2%–29,9%-a ≥ 65 éves és a betegek 2,3%–2,8%-a ≥ 75 éves volt.

A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin és szitagliptin faktoriális vizsgálata

Összesen 1233, 2-es típusú diabeteses beteg vett részt egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 26 hetes, aktív kontrollos vizsgálatban, ami a 100 mg szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte, és hasonlította össze az egyes összetevőkével. A metformin monoterápiával (≥ 1500 mg/nap) nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses betegeket az öt, aktív terápiás kar valamelyikébe randomizálták: naponta egyszer 5 mg vagy 15 mg ertugliflozint, 100 mg szitagliptint vagy 5 mg vagy 15 mg ertugliflozinnal kombinált 100 mg szitagliptint adtak, a háttérkezelésként adott metformin terápia folytatása mellett, kiegészítésként (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: A metformin mellé kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozint és szitagliptint, valamint a monoterápiában adott egyes összetevőket összehasonlító faktoriális vizsgálat eredményei a 26. héten*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Szitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Szitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Placebóhoz viszonyított Szitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6, -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg (LS átlag [†] , 95%-os CI)					-0,4 [‡] (-0,6, -0,3)
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Testtömeg (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Kiindulási érték (átlag)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Eltérés a szitagliptinhez képest (LS átlag [†] , 95%-os CI)				-1,8 [‡] (-2,5, -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9, -1,6)

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, a kiindulási eGFR-re és az idő és a kezelés kölcsönhatására korrigált átlaga.

[‡] $p < 0,001$ a kontroll-csoporthoz hasonlítva.

[§] $p < 0,001$ az ertugliflozin vagy a szitagliptin megfelelő dózisához képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

A metformin és szitagliptin mellett kiegészítő kombinált kezelésként adott ertugliflozin

Összesen 463, metforminnal (≥ 1500 mg/nap) és naponta egyszer adott 100 mg szitagliptinnel nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus, 26 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban, ami az ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. A betegeket napi egyszeri 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placebóra randomizálták, amit a háttérkezelésként adott metformin és szitagliptin terápia folytatása mellett adtak kiegészítésként (lásd 3. táblázat).

3. táblázat: A 26 hetes, metforminnal és szitagliptinnel kombinált, kiegészítésként adott ertugliflozin vizsgálatának eredményei*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Placebo
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	8,1	8,0	8,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-0,8	-0,9	-0,1
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-0,7 [‡] (-0,9, -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9, -0,6)	
Betegek [N (%)], akiknél a HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Testtömeg (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Kiindulási érték (átlag)	87,6	86,6	86,5
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-3,3	-3,0	-1,3
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-2,0 [‡] (-2,6, -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3, -1,1)	

* Az N tartalmazza az összes olyan randomizált, kezelt beteget, akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, korábbi antihyperglykaemiás gyógyszerre korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

Ertugliflozin és szitagliptin kombinált kezelés

Összesen 291, diétával és testmozgással nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg vett részt egy randomizált, kettős-vak, multicentrikus, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálatban, ami a szitagliptinnel kombinált ertugliflozin hatásosságát és biztonságosságát értékelte. Ezeket a betegeket, akik nem kaptak semmilyen, hyperglykaemia-ellenes kezelést, napi egyszeri, szitagliptinnel (100 mg) kombinált 5 mg ertugliflozinra, 15 mg ertugliflozinra vagy placeboóra randomizálták (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: Az ertugliflozin és szitagliptin kombinált kezelés vizsgálatának eredményei a 26. héten*

	Ertugliflozin 5 mg + Szitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Szitagliptin	Placebo
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Kiindulási érték (átlag)	8,9	9,0	9,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-1,6	-1,7	-0,4
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] és 95%-os CI)	-1,2 [‡] (-1,5, -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6, -0,9)	
Betegek [n (%)], akiknél a HbA1c < 7%	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Testtömeg (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Kiindulási érték (átlag)	90,8	91,3	95,0
A kiindulási értékhez viszonyított változás (LS átlag [†])	-2,9	-3,0	-0,9
A placebohoz viszonyított különbség (LS átlag [†] , 95%-os CI)	-2,0 [‡] (-3,0, -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1, -1,1)	

* Az N tartalmazza az összes olyan beteget, aki legalább egy dózist kapott a vizsgált gyógyszerből, és akiknél a végponti változó legalább egy mérése megtörtént.

[†] A legkisebb négyzetes becslés kezelésre, időre, és az idő és a kezelés kölcsönhatására egy longitudinális modell alapján korrigált átlaga.

[‡] p < 0,001 a placebohoz viszonyítva.

[§] p < 0,001 a placebohoz képest (korrigált esélyhányados összehasonlítások alapján, amelyek a hiányzó adatok esetén többszörös imputációt alkalmazó logisztikus regressziós modellből származtak).

Éhomi plazma glükózsztint

Három placebo-kontrollos vizsgálatban az ertugliflozin az éhomi plazma glükózsztint statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte. Az 5 mg és 15 mg ertugliflozin esetén az éhomi plazma

glükózsztint placebóra korrigált csökkenése 1,92 és 2,44 mmol/l volt a monoterápia, 1,48 és 2,12 mmol/l volt a metformin mellé kiegészítésként adott kezelés, és 1,40 és 1,74 mmol/l volt a metformin és szitagliptin mellé kiegészítésként adott kezelés esetén.

Az ertugliflozin és szitagliptin kombináció az éhomi plazma glükózsztint szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenését eredményezte, mint az önmagában adott szitagliptin vagy ertugliflozin, vagy a placebo. Az 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin és szitagliptin kombináció az éhomi plazma glükózsztint 0,46 - 0,65 mmol/l-es további csökkenését eredményezte a monoterápiában adott ertugliflozinhoz képest, vagy 1,02 - 1,28 mmol/l-es további csökkenését eredményezte a monoterápiában adott szitagliptinhez képest. A szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin mellett a placebóra korrigált csökkenés 2,16 mmol/l és 2,56 mmol/l volt.

Hatásosság $\geq 10\%$ kiindulási HbA_{1c}-szintű betegeknél

Az olyan, metforminnal nem megfelelően kontrollált betegek vizsgálata során, akiknek a kiindulási HbA_{1c}-szintje 7,5% és 11,0% közé esett, a $\geq 10\%$ kiindulási HbA_{1c}-szintű betegek alcsoportjában a szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin a HbA_{1c} 2,35%-os és 2,66%-os csökkenését eredményezte, szemben az önmagában adott 5 mg ertugliflozin, 15 mg ertugliflozin és szitagliptin mellett észlelt 2,10%-os, 1,30%-os és 1,82%-os csökkenéssel.

Posztprandiális glükózsztint

A monoterápiával végzett vizsgálatban az 5 mg és 15 mg ertugliflozin a 2 órás posztprandiális glükózsztint 3,83 és 3,74 mmol/l-es, placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte.

A szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin a 2 órás posztprandiális glükózsztint 3,46 és 3,87 mmol/l-es, placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte.

Vérnyomás

26 hetes kezelést követően a 100 mg szitagliptinnel kombinált 5 mg vagy 15 mg ertugliflozin statisztikailag szignifikáns mértékben csökkentette a szisztolés vérnyomást az önmagában alkalmazott szitagliptinnel (-2,8 és -3,0 Hgmm az E5/Sz100 és E15/Sz100 esetén) vagy a placebóval (-4,4 és -6,4 Hgmm az E5/Sz100 és E15/Sz100 esetén) összehasonlítva. Továbbá, az 5 mg és 15 mg ertugliflozint kiegészítő kezelésként metformin és szitagliptin mellé adva a szisztolés vérnyomás placebóra korrigált, statisztikailag szignifikáns csökkenése 2,9 Hgmm és 3,9 Hgmm volt.

Alcsoport analízis

A szitagliptinnel kombinációban adott ertugliflozinnal kezelt, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a HbA_{1c} csökkenése hasonló volt az életkor, nemi hovatartozás, rassz, valamint a 2-es típusú diabetes mellitus időtartama által meghatározott alcsoportokban.

TECOS cardiovascularis biztonságossági vizsgálat

A TECOS egy randomizált vizsgálat volt, melynek beválasztás szerinti populációjában 14 671, $\geq 6,5 - 8,0\%$ közötti HbA_{1c} értékkel rendelkező, igazolt CV betegségben szenvedő beteg vett részt, akik (7332-en) napi 100 mg (vagy ≥ 30 és < 50 ml/perc/1,73 m² értékű kiindulási eGFR esetén napi 50 mg) szitagliptint vagy (7339-en) placebót kaptak a HbA_{1c} és CV kockázati tényezőkre vonatkozó regionális standardokat célzó általános kezelés mellé. A < 30 ml/perc/1,73 m² eGFR értékkel rendelkező betegek nem voltak bevonhatóak a vizsgálatba. A vizsgálati populációba 2004, ≥ 75 éves beteg és 3324, vesekárosodásban szenvedő beteg (eGFR < 60 ml/perc/1,73 m²) tartozott.

A vizsgálat folyamán a szitagliptin és placebo csoportok közötti becsült átlagos összkülönbség (standard deviáció) 0,29% (0,01), 95%-os CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$ volt.

Az elsődleges cardiovascularis végpont az alábbi események első előfordulására vonatkozó összetett végpont volt: cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció. A másodlagos cardiovascularis végpontok közé tartozott a cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke; az elsődleges összetett végpont egyes összetevőinek első előfordulása; az összhálaózás; valamint a pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció.

A 3 éves medián időtartamú követés után a szokásos kezeléssel együtt adott szitagliptin, a szitagliptin nélkül adott szokásos kezeléssel összehasonlítva nem növelte a jelentősebb cardiovascularis nemkívánatos események kockázatát vagy a szívelégtelenség miatti hospitalizáció kockázatát a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Az összetett cardiovascularis végpontok és a főbb másodlagos végpontok arányai

	Szitagliptin 100 mg		Placebo		Kockázati arány (95%-os CI)	p-érték [†]
	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*	N (%)	100 beteg évre vonat- kozó előfor- dulási arány*		
A kezelési szándék szerinti populáció elemzése						
A betegek száma	7332		7339			
Elsődleges összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke, illetve instabil angina miatti hospitalizáció)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Másodlagos összetett végpont (Cardiovascularis halálozás, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus vagy nem halálos kimenetelű stroke)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Másodlagos végpont						
Cardiovascularis halálozás	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Összes myocardialis infarctus (halálos és nem halálos)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Összes stroke (halálos és nem halálos)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Instabil angina miatti hospitalizáció	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Összhalálozás	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Szívelégtelenség miatti hospitalizáció [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* A 100 betegévre vonatkozó előfordulási arány kiszámítása: $100 \times (\text{a beszámítható expozíciós időszak során} \geq 1 \text{ eseményt elérő betegek összesített száma elosztva a követés összes betegévének számával})$.

[†] Egy régióra stratifikált Cox modell alapján. Az összetett végpontoknál a p-értékek egy non-inferioritási tesztnek felelnek meg, mely azt volt hivatott kimutatni, hogy a relatív hazard 1,3-nél alacsonyabb. Az összes többi végpontnál a p-értékek a relatív hazardok közötti különbségek tesztjének felelnek meg.

[‡] A szívelégtelenség miatti hospitalizáció elemzését a kiinduláskor a körelőzményben fennálló szívelégtelenségre korrigálva végezték el.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Steglujan vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Steglujan

A Steglujan bizonyítottan bioekvivalens a megfelelő dózisz, együttesen alkalmazott ertugliflozin és szitagliptin tablettákkal.

A nagy zsírtartalmú ételeknek a Steglujan tabletták formájában adott ertugliflozin és szitagliptin farmakokinetikájára gyakorolt hatásai hasonlóak a különálló tabletták adása mellett megfigyeltekhez.

A Steglujan étellel együtt történő bevétele az ertugliflozin C_{\max} -értékét 29%-kal csökkentette, és nem gyakorolt jelentős hatást az ertugliflozin AUC_{inf} , vagy a szitagliptin AUC_{inf} és C_{\max} -értékeire.

Ertugliflozin

Általános bevezető

Az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságai egészséges vizsgálati alanyoknál és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél hasonlóak. A dinamikus egyensúlyi állapotú plazma AUC és C_{\max} 398 ng·óra/ml és 81 ng/ml volt a napi egyszeri 5 mg ertugliflozin-kezelés, és 1193 ng·óra/ml és 268 ng/ml volt a napi egyszeri 15 mg ertugliflozin-kezelés esetén. A dinamikus egyensúlyi állapot az ertugliflozin napi egyszeri adagolása mellett 4–6 nap után került elérésre. Az ertugliflozin nem mutat időfüggő farmakokinetikát, és többszöri adagolás után legfeljebb 10–40%-a akkumulálódik a plazmában.

Felszívódás

5 mg és 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisú orális alkalmazása után az ertugliflozin plazma csúcskoncentrációja (medián T_{\max}) éhomi körülmények között 1 órával a bevétel után alakult ki. Az ertugliflozin plazma C_{\max} és AUC-értéke 0,5 mg – 300 mg közé eső egyszeri dózisok és 1 mg – 100 mg közé eső többszöri dózisok adása után a dózissal arányos módon növekszik. Egy 15 mg-os dózis alkalmazása után az ertugliflozin abszolút orális biohasznosulása megközelítőleg 100%.

Az ertugliflozin nagy zsírtartalmú és magas kalóriatartalmú étellel történő adása az ertugliflozin C_{\max} értékét 29%-kal csökkenti, és a T_{\max} értékét 1 órával megnyújtja, de az éhomi állapothoz képest nem változtatja meg az AUC-t. Az étel ertugliflozin farmakokinetikájára gyakorolt, megfigyelt hatását nem tartják klinikailag jelentősnek, és az ertugliflozin alkalmazható étellel vagy anélkül is. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az ertugliflozint az étkezésre való tekintet nélkül adták.

Az ertugliflozin *in vitro* a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrák rezisztencia protein (BCRP) transzporterek szubsztrátja.

Eloszlás

Az ertugliflozin dinamikus egyensúlyi állapotú, átlagos megoszlási térfogata egy intravénás dózis után 86 l volt. Az ertugliflozin plazma fehérjekötődése 93,6%, és az ertugliflozin plazmakoncentrációjától független. A plazmaféherje kötődés nem változik jelentősen a vese- vagy májkárosodott betegeknél. Az ertugliflozin vér-/plazmakoncentráció aránya 0,66.

Az ertugliflozin *in vitro* nem szubsztrátja a szerves anion transzportereknek (OAT1, OAT3), a szerves kation transzportereknek (OCT1, OCT2), vagy a szerves anion transzporter polipeptideknek (OATP1B1, OATP1B3).

Biotranszformáció

Az ertugliflozin elsődleges clearance-mechanizmusa a metabolizmus. Az ertugliflozin fő metabolikus útvonala az UGT1A9 és az UGT2B7-mediált, két glükuroniddá történő O-glükuronidáció, amelyek a klinikailag releváns koncentrációkban farmakológiailag inaktívak. Az ertugliflozin CYP-mediált (oxidatív) metabolizmusa minimális (12%).

Elimináció

Egy intravénás 100 µg-os dózis adása után az átlagos szisztémás plazma-clearance 11 l/óra volt. A 2-es típusú diabetesben szenvedő, egészséges veseműködésű betegeknél az átlagos eliminációs felezési időt a populációs farmakokinetikai analízis alapján 17 órának becsülték. Egy [¹⁴C]-ertugliflozin belsőleges oldat egészséges vizsgálati alanyoknak történő adása után a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás megközelítőleg 41%-a eliminálódott a székletben, és 50%-a a vizeletben. Az alkalmazott dózis mindössze 1,5%-a választódott ki változatlan ertugliflozin formájában a vizeletben, és 34%-a változatlan ertugliflozin formájában a székletben, ami valószínűleg a glükuronid metabolitok bilieris excretiojának, majd azt követő, anyavegyületté történő hidrolízisének a következménye.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy 2-es típusú diabetesben és enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekkel (az eGFR alapján meghatározva) végzett I. fázisú klinikai farmakológiai vizsgálatban 15 mg ertugliflozin egyszeri dózisának adása után az ertugliflozin AUC átlagos növekedése $\leq 1,7$ -szeres volt, az egészséges veseműködésű betegekéhez képest. Az ertugliflozin AUC ezen növekedését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nem volt klinikailag jelentős különbség az ertugliflozin C_{max} -értékei között a különböző vesefunkciójú csoportok esetén. A 24 órás, vizelettel történő glükózkiválasztás a vesekárosodás súlyosságának növekedésével párhuzamosan csökkent (lásd 4.4 pont). Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a vesekárosodott betegeknél.

Májkárosodás

A közepesen súlyos májkárosodás (a Child–Pugh stádiumbeosztás alapján) nem eredményezte az ertugliflozin-expozíció növekedését. Az ertugliflozin AUC megközelítőleg 13%-kal csökkent, és a C_{max} körülbelül 21%-kal csökkent az egészséges májműködésű betegeknél észlelthez képest. Az ertugliflozin-expozíció ilyen csökkenését nem tartják klinikailag jelentősnek. Nincs klinikai tapasztalat a Child-Pugh C stádiumú (súlyos) májkárosodásban szenvedő betegekkel. Az ertugliflozin plazmafehérje kötődése változatlan volt a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati betegekkel nem végeztek ertugliflozin vizsgálatokat.

Az életkor, a testtömeg, a nem és a rassz hatásai

A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak, a testtömegnek, a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az ertugliflozin farmakokinetikai tulajdonságaira.

Szitagliptin

Felszívódás

A szitagliptin 100 mg-os dózisa egészséges alanyoknál az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódott, és a dózis bevitelét követő 1-4 órán belül érte el a plazma csúskoncentrációt (átlag T_{max}), a szitagliptin átlagos plazma AUC-értéke $8,52 \mu M \cdot h$, a C_{max} értéke 950 nM volt. A szitagliptin abszolút biohasznosulása hozzávetőleg 87%. Mivel a szitagliptin magas zsírtartalmú ételekkel való egyidejű bevétele nincs kihatással a farmakokinetikára, a Steglujan étellel vagy anélkül is bevehető.

A szitagliptin plazma AUC-értéke dózisarányosan növekedett. A dózisarányosságot a C_{max} és C_{24h} vonatkozásában nem állapították meg (a C_{max} a dózisarányosságnál enyhén nagyobb mértékben nőtt, és a C_{24h} a dózisarányosságnál enyhén kisebb mértékben nőtt).

Eloszlás

Egészséges emberekből a szitagliptin egyszeri 100 mg-os dózisának intravénás beadását követően az átlagos elosztási térfogat egyensúlyi állapotban hozzávetőleg 198 liter. A szitagliptin plazmafehérjékhez reverzibilisen kötődő része alacsony (38%).

Biotranszformáció

A szitagliptin elsősorban változatlan formában a vizelettel ürül, a metabolizmus kevésbé jellemző. A szitagliptin hozzávetőleg 79%-a ürül változatlan formában a vizelettel.

Egy adag [^{14}C] szitagliptin orális bevitelét követően a radioaktivitás hozzávetőleg 16%-a ürült a szitagliptin metabolitjaként. Hat metabolitot tudtak nyomokban kimutatni, melyek várhatóan nem járulnak hozzá a szitagliptin plazma DPP-4-gátló tevékenységéhez. Az *in vitro* vizsgálatok szerint a szitagliptin limitált metabolizmusáért felelős fő enzim a CYP3A4 volt a CYP2C8 közreműködésével.

In vitro adatok alapján a szitagliptin nem gátolja a CYP izoenzimeket (CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vagy 2B6), és nem indukálja a CYP3A4-et valamint a CYP1A2-t.

Elimináció

Egy adag [¹⁴C] szitagliptin egészséges résztvevőknek történő orális beadását követően az alkalmazott radioaktivitás megközelítőleg 100%-a ürült a széklettel (13%) vagy vizelettel (87%) a dózis beadását követő héten belül. A szitagliptin 100 mg-os orális dózisát követő látszólagos terminális t_{1/2} hozzávetőleg 12,4 óra volt. A szitagliptin többszörös dózisok esetén csak minimális mértékben halmozódik fel. A renális clearance megközelítőleg 350 ml/perc volt.

A szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül, aktív tubuláris szekrécióval. A szitagliptin a humán organikus anion transzporter-3 (hOAT-3) szubsztrátja, mely a szitagliptin renális kiválasztódásában játszhat szerepet. A hOAT-3 klinikai jelentőségét a szitagliptin-transzport terén még nem állapították meg. A szitagliptin egyben a renális kiválasztódásában esetlegesen közvetítőszerpet játszó p-glikoprotein szubsztrátja is. A p-glikoprotein-gátlónak minősülő ciklosporin azonban nem csökkentette a szitagliptin renális clearance-ét. A szitagliptin nem szubsztrátja az OCT2 vagy OAT1, illetve a PEPT1/2 transzportereknek. A szitagliptin *in vitro* nem gátolta az OAT3 (IC₅₀=160 μM) vagy a p-glikoprotein (legfeljebb 250 μM) által közvetített transzportot a kezelés szempontjából releváns plazmakoncentrációban. Egy klinikai vizsgálatban a szitagliptin csekély mértékben befolyásolta a plazma-digoxin-koncentrációt, mely azt jelzi, hogy a szitagliptin a p-glikoproteint enyhén gátolhatja.

Gyógyszerkölcsonhatások

A Steglujan és egyéb gyógyszerek vonatkozásában nem végeztek gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokat, azonban a különálló hatóanyagokkal végeztek ilyen vizsgálatokat.

Az ertugliflozin *in vitro* vizsgálata

In vitro vizsgálatokban az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok nem gátolták és nem inaktiválták a CYP 1A2-t, 2C9-et, 2C19-et, 2C8-at, 2B6-ot, 2D6-ot vagy 3A4-et, és nem indukálták a CYP 1A2-t, 2B6-ot vagy 3A4-et. Az ertugliflozin és az ertugliflozin-glükuronidok *in vitro* nem gátolták az UGT 1A6, 1A9 vagy 2B7 aktivitását. Az ertugliflozin magasabb koncentrációkban *in vitro* az UGT 1A1 és 1A4 gyenge inhibitora volt, ami klinikailag nem jelentős. Az ertugliflozin-glükuronidoknak nem volt hatása ezekre az izoenzimre. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az ezen enzimek által eliminált, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait.

Az ertugliflozin vagy az ertugliflozin-glükuronidok klinikailag releváns koncentrációkban *in vitro* nem gátolják jelentősen a P-gp-, OCT2-, OAT1- vagy OAT3-transzportereket vagy az OATP1B1 és OATP1B3 transzportáló polipeptideket. Összességében nem valószínű, hogy az ertugliflozin befolyásolja az olyan, egyidejűleg adott gyógyszerek farmakokinetikai tulajdonságait, amelyek az ilyen transzporterek szubsztrátjai.

A szitagliptin *in vitro* vizsgálata

Az *in vitro* adatok alapján a szitagliptin nem gátolja és nem is indukálja a CYP450 izoenzimeket. A klinikai vizsgálatok során a szitagliptin nem változtatta meg jelentős mértékben a metformin, gliburid, szimvasztatin, rozigitazon, warfarin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikáját, mely *in vivo* bizonyítja a CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9- és az organikus kation-transzporter- („organic cationic transporter” – OCT) szubsztrátokkal szemben mutatott alacsony interakciós hajlamot. *In vivo* a szitagliptin a P-glikoproteint enyhén gátolhatja.

Az *in vitro* transzport vizsgálatok azt mutatták, hogy a szitagliptin a P-glikoprotein és az organikus anion transzporter-3 (OAT3) szubsztrátja. A szitagliptin OAT3-mediált transzportját a probenecid *in vitro* gátolta, noha a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata alacsonynak bizonyult. Az OAT3-gátlók együttes alkalmazását *in vivo* nem értékelték.

Különleges betegcsoportok

A szitagliptin farmakokinetikája általában véve hasonló volt az egészséges alanyok és a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek esetén.

Vesekárosodás

A normál vesefunkciójú betegeknél a metabolizmus – beleértve a CYP3A4-en keresztül történő metabolizmust is – csak kis szerepet játszik a szitagliptin kiürülésében. Súlyos vesekárosodás, illetve végstádiumú vesebetegség („*end stage renal disease*” – ESRD) esetén a metabolizmus a szitagliptin kiválasztásában jelentősebb szerepet játszhat.

Az egészséges kontroll-alanyokhoz képest a szitagliptin plazma AUC-értéke kissé megemelkedett azoknál a betegeknél, akiknél a GFR ≥ 45 - < 90 ml/perc volt. Mivel az ilyen mértékű emelkedés klinikailag nem jelentős, ezeknél a betegeknél nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték ≤ 9) szenvedő betegek esetében nincs szükség a szitagliptin dózismódosítására. Súlyos májkárosodásban (Child-Pugh érték > 9) szenvedő betegeket illetően nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat. Mivel a szitagliptin elsősorban a vesén keresztül ürül ki, a súlyos májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a szitagliptin farmakokinetikáját.

Időskor

Nincs szükség az életkor függvényében történő dózismódosításra. Az I. és II. fázisú adatokra támaszkodó populációs farmakokinetikai analízis alapján a szitagliptin farmakokinetikáját az életkor nem befolyásolta jelentős mértékben. A fiatalabb korú résztvevőkkel összehasonlítva, az idős korú (65-80 éves) résztvevők szitagliptin-plazmakoncentrációja hozzávetőleg 19%-kal volt magasabb.

Gyermekek és serdülők

A szitagliptinnel gyermekek körében még nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb betegcsoportok

Nincs szükség a nem, rassz vagy testtömeg-index (BMI) szerinti dózismódosításra. Az I. fázisú farmakokinetikai adatok összesített analízise, valamint az I. és II. fázisú adatok populációs farmakokinetikai analízise alapján a szitagliptin farmakokinetikájára ezen tényezők nem voltak klinikailag jelentős hatással.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, akut toxicitási, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Ertugliflozin

Általános toxicitás

Ismételt adagolású, orális dózistoxicitási vizsgálatokat végeztek egereknél, patkányoknál és kutyáknál, legfeljebb 13, 26 és 39 héten keresztül. A mellékhatásnak tartott, toxicitásra utaló tüneteket rendszerint a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 77-szeresével azonos vagy annál magasabb expozícióknál figyelték meg. A toxicitás nagy része összhangban volt a vizeleten keresztüli cukorürítéssel összefüggő farmakológiai hatással, és ezek közé tartozott a csökkent testtömeg és testzsír, a fokozott táplálékfogyasztás, a hasmenés, a dehidratatio, a csökkent szérum glükózsztint, valamint egyéb szérum paraméterek növekedése, amelyek reflektáltak a fokozott fehérjemetabolizmusra és gluconeogenesisre, valamint az elektrolit-egyensúlyzavarra, és a vizelettel összefüggő változásokra, mint például a polyuria, glucosuria és calciuria. A glucosuriával és/vagy a calciuriával összefüggő mikroszkopikus változásokat csak rágcsálóknál figyeltek meg, és ezek közé tartozott a renális tubulusok kítágulása, a zona glomerulosa hypertrophiája a mellékvesékben (patkányoknál) és a trabecularis csontállomány erősödése (patkányoknál). A hányás kivételével nem észleltek toxicus mellékhatást kutyáknál, a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) 379-szerese mellett.

Karcinogenitás

A 2 éves, egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 5, 15 és 40 mg/ttkg-os dózisokban. A legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os dózisokig nem volt az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozás (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 41-szerese). A 2 éves, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban az ertugliflozint szájon át végzett tömással adták, napi 1,5, 5 és 15 mg/ttkg-os dózisokban. Az ertugliflozinnal összefüggő, daganatos elváltozások közé tartozott a napi 15 mg/ttkg-os dózis mellett észlelt, mellékvesevelő benignus phaeochromocytómája a hím patkányoknál. Ezt a vizsgálati eredményt a szénhidrát malabszorpciónak tulajdonították, ami a kalcium homeosztázis megváltozásához vezet, és emberek esetén nem tartották releváns kockázatnak. A daganatok tekintetében észlelhető mellékhatást nem okozó szint a napi 5 mg/ttkg volt (a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció (AUC) körülbelül 16-szorosa).

Mutagenitás

Az ertugliflozin a mikrobiális reverz mutációs, az *in vitro* cytogenetikai (humán lymphocyták) és a patkányokkal végzett, *in vivo* mikronukleusz vizsgálatokban nem volt sem mutagén, sem klasztogén, sem metabolikus aktiváció mellett, sem anélkül.

Reprodukciós toxicitás

A patkányokkal végzett fertilitási és embrionális fejlődési vizsgálatban a hím és nőstény patkányoknak ertugliflozint adtak, napi 5, 25 és 250 mg/ttkg-os dózisban. A napi 250 mg/ttkg-os dózis mellett nem észleltek a fertilitásra gyakorolt hatásokat (az AUC-k összehasonlítása alapján a maximális javasolt, napi 15 mg-os humán dózis mellett kialakuló, humán nem kötött expozíció körülbelül 386-szorosa). Az ertugliflozin, olyan anyai expozíciós szintek mellett, amelyek az AUC alapján 239-szer és 1069-szer nagyobbak voltak, mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt humán expozíció, nem befolyásolta hátrányosan a fejlődés kimenetelét patkányoknál és nyulaknál. Anyai toxicitást előidéző dózisok (napi 250 mg/ttkg) mellett patkányoknál alacsonyabb foetalis életképességet és a visceralis malformatiók magasabb előfordulási gyakoriságát észlelték olyan anyai expozíció mellett, ami a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag melletti expozíció 510-szerese volt.

A pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban csökkent postnatalis növekedést és fejlődést figyeltek meg patkányoknál, amikor az ertugliflozint a gesztáció 6. napjától a szoptatás 21. napjáig adták, napi ≥ 100 mg/ttkg-os adagban (az AUC alapján ez megközelítőleg 239-szer nagyobb mint a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt humán expozíció). A nemi érés mindkét nemnél késett a napi 250 mg/ttkg-os adag mellett (az AUC alapján ez megközelítőleg 620-szor nagyobb mint a napi 15 mg-os javasolt maximális humán dózis mellett észlelt expozíció).

Amikor az ertugliflozint fiatal patkányoknak, a 21. postnatalis naptól a 90. postnatalis napig adták – ami a humán terhesség második trimesztere késői időszakának és a harmadik trimeszternek megfelelően a vesék fejlődésének periódusa –, a vesék megnövekedett tömegét, a vesemedencék és a renalis tubulusok dilatációját, valamint renalis tubularis mineralizációt észleltek az AUC alapján a maximális, napi 15 mg-os klinikai adag mellett észlelt expozíció 13-szorosánál. A csontokra gyakorolt hatásokat (rövidebb femur hossz, a trabecularis csontállomány erősödése a femurban), valamint késleltetett pubertást figyeltek meg az AUC alapján a javasolt, napi 15 mg-os maximális humán dózis mellett észlelt expozíció 817-szeresénél. A vesékre és a csontokra gyakorolt hatások az 1 hónapos regenerációs időszak után nem voltak teljesen reverzibilisek.

Szitagliptin

A rágcsálókban a humán szisztémás expozíciós szint 58-szorosánál vese- és májtoxicitást figyeltek meg, míg a hatással nem rendelkező dózisszint a humán expozíciós szint 19-szerese volt. A patkányokban a klinikai expozíciós szint 67-szerese mellett metszőfog-rendellenességeket figyeltek meg. A patkányokon végzett 14 hetes vizsgálat alapján e megfigyelés esetében a hatással nem rendelkező dózisszint 58-szoros volt. Nem ismeretes, hogy e megfigyelések milyen mértékben vonatkoznak az emberre. A kutyákban a klinikai expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosánál a kezeléssel összefüggő, múltó fizikai tüneteket figyeltek meg, melyek közül néhány neurológiai toxicitásra utal, például: nyitott szájjal történő lélegzés, nyálzás, fehér habszerű hányás, ataxia,

remegés, csökkent aktivitás és/vagy összegömbölyödött testtartás. Továbbá, olyan dózisok mellett, melyek a humán expozíciós szint hozzávetőleg 23-szorosának megfelelő szisztémás expozíciós szintet eredményeztek, szövettanilag minimális vagy enyhe mértékű vázizom-degenerációt észleltek. Az ilyen hatással már nem rendelkező dózisszint a klinikai expozíciós szint 6-szorosa volt.

A szitagliptin a preklinikai vizsgálatok során nem bizonyult genotoxikusnak. A szitagliptin egerekben nem volt karcinogén. Patkányokban a humán expozíciós szint 58-szorosa mellett megnövekedett a máj-adenoma és -karcinoma előfordulási gyakorisága. Mivel kimutatták, hogy a hepatotoxicitás a patkányok esetében korrelációt mutat a hepatikus neopláziák kialakulásával, a májtumorok ezen megnövekedett előfordulási aránya nagy valószínűséggel az ilyen magas dózisszintnél fellépő krónikus hepatotoxicitás következménye. A magas biztonságossági küszöb (ennek a hatással nem rendelkező dózisszintnek a 19-szerese) miatt e neoplasztikus elváltozások emberek vonatkozásában nem tekintendők relevánsnak.

Nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt nemkívánatos hatást, ha a hím és nőstény patkányoknak a párzási időszak előtt és közben adtak szitagliptint.

Egy a patkányok pre- és posztnatális fejlődésére irányuló vizsgálatban a szitagliptin nem okozott nemkívánatos hatásokat.

A reproduktív toxicitási vizsgálatok a kezeléssel összefüggő magzati borda-rendellenességek (hiányzó, hypoplasiás és lengőbordák) előfordulásának enyhe növekedését mutatták patkányok utódaiban, a humán expozíciós szint 29-szeresét meghaladó szisztémás expozíciós szintnél. Nyulakban anyai toxicitást figyeltek meg a humán expozíciós szint több mint 29-szeresénél. A magas biztonságossági határértékek miatt e megfigyelések nem utalnak hasonló kockázatra az emberi reprodukció terén. A szitagliptin a laktáló patkányok tejébe jelentős mértékben kiválasztódott (tej/plazma arány: 4:1).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Mikrokristályos cellulóz (E460)
Kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes)
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-sztearil-fumarát (E487)
Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Hipromellóz (E464)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Titán-dioxid (E171)
Vörös vas-oxid (E172)
Sárga vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Karnaubaviasz (E903)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alu/PVC/PA/Alu buboréksomagolás

14, 28, 30, 84, 90 és 98 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, nem perforált buboréksomagolásban.

30 × 1 filmtablettát tartalmazó kiszerelés, adagonként perforált buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 Különleges tárolási előírások

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 23.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ 5 mg/100 mg-os STEGLUJAN DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta
ertugliflozin/szitagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg ertugliflozin (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptin (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZEFORMA ÉS HATÁSERŐSSÉG

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
30 x1 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

Gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ ELŐÍRÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Steglujan 5 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

AZ 5 mg/100 mg-os STEGLUJAN BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglujan 5 mg/100 mg tableta
ertugliflozin/szitagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 15 mg/100 mg-os STEGLUJAN DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta
ertugliflozin/szitagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg ertugliflozin (ertugliflozin L-pirolglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptin (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
30 filmtabletta
30 x1 filmtabletta
84 filmtabletta
90 filmtabletta
98 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Steglujan 15 mg/100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETETT ADATOK**

A 15 mg/100 mg-os STEGLUJAN BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Steglujan 15 mg/100 mg tabletta
ertugliflozin/szitagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

MSD

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információ a beteg számára

Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta ertugliflozin/szitagliptin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Steglujan és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Steglujan szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Steglujant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Steglujant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Steglujan és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Steglujan?

A Steglujan két hatóanyagot, ertugliflozint és szitagliptint tartalmaz.

- Az ertugliflozin a nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2-) gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A szitagliptin a DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Steglujan?

- A Steglujan felnőtt (18 éves és idősebb), 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél csökkenti a vércukorszintet.
- A Steglujan a külön-külön szedett ertugliflozin és szitagliptin tabletták helyett alkalmazható.
- A Steglujan önmagában vagy bizonyos egyéb, a vércukorszintet csökkentő gyógyszerekkel együtt alkalmazható.
- A Steglujan szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Hogyan hat a Steglujan?

- Az ertugliflozin úgy hat, hogy gátolja a veséiben lévő SGLT2 nevű fehérjét. Ennek hatására a vérben lévő cukor a vizelettel ürül ki.
- A szitagliptin elősegíti az inzulinszint étkezés utáni emelkedését, és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség olyan állapot, amelyben a szervezet nem termel elegendő inzulint vagy a termelt inzulin nem fejt ki a hatását olyan jól, ahogyan kellene. A szervezet ezen kívül túl sok cukrot is termelhet. Amikor ez bekövetkezik, a cukor (glükóz) felhalmozódik a vérben. Ez súlyos egészségügyi problémákat okozhat, például szívbetegséget, vesebetegséget, vakságot, és keringési rendellenességeket.

2. Tudnivalók a Steglujan szedése előtt

Ne szedje a Steglujant:

- ha allergiás az ertugliflozinra vagy a szitagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt és miközben a Steglujant szedi, ha:

- Önnek vesebetegsége van.
- Önnek gombás fertőzése van vagy korábban volt a hüvelyében vagy a hímvesszőjén.
- Ön súlyos szívbetegségben szenved vagy valaha szenvedett, vagy ha szélütése volt.
- Önnek hasnyálmirigy betegsége (pl.: hasnyálmirigy-gyulladás) van vagy volt.
- Önnek 1-es típusú cukorbetegsége van. A Steglujan nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- Ön más, cukorbetegségre ható gyógyszereket szed. Bizonyos gyógyszerek hatására nagyobb valószínűséggel alakul ki Önnél alacsony vércukorszint.
- Önt veszélyeztetheti a kiszáradás (például, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést [vízhajtók], vagy csökkentik a vérnyomást, illetve ha Ön 65 évesnél idősebb). Kérdezze meg, hogy milyen módszerekkel lehet megelőzni a kiszáradást.
- epeköve, alkoholfüggősége vagy nagyon magas trigliceridszintje (a zsír egy fajtája) van vagy volt. Ezek a kórállapotok megnövelhetik a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét (lásd 4. pont).
- Ön gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, túlzott szomjúságérzetet, gyors és mély légzést, zavartságot, szokatlan álmoságot vagy fáradtságot észlel, édeskés szagúvá vált a lehelete, édes vagy fémes ízt érez a szájában, vagy megváltozik a vizeletének vagy a verejtékének a szaga, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen a legközelebbi kórházba. Ezek a tünetek a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, mely egy olyan probléma, ami a cukorbetegség esetén, a vizeletében vagy a vérben található „ketontestek” emelkedett szintje következtében alakulhat ki, amit vizsgálatokkal lehet kimutatni. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának a kockázata magasabb lehet tartós éhezés, túlzott alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin adagjának hirtelen csökkentése, vagy egy nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatti magasabb inzulinszükséglet következtében.
- Önnek alsó végtagi amputációja volt.

Fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze a lábait, és az egészségügyi szakemberektől kapott valamennyi, lábápolásra és megfelelő vízfogyasztásra vonatkozó tanácsot betartsa. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bármilyen sebet vagy elszíneződést vesz észre, illetve ha nyomásérzékenységet vagy fájdalmat érez a lábában. Néhány vizsgálat azt mutatja, hogy az ertugliflozin hozzájárulhat az alsó végtagi (főként lábujj) amputációs esetek számának növekedéséhez.

Szitagliptint szedő betegek esetében hasnyálmirigy-gyulladás (pankréatítisz) eseteket jelentettek (lásd 4.pont).

Amikor ezt a gyógyszert inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák, alacsony vércukorszint (hipoglikémia) jelentkezhethet, emiatt kezelőorvosa csökkentheti az inzulin vagy az egyéb gyógyszerei adagját.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Vizelet glükóz

A Steglujan hatása miatt a gyógyszer szedésének ideje alatt a vizelet cukor (glükóz) vizsgálat eredménye pozitív lesz.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők nem szedhetik ezt a gyógyszert. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos-e, amikor azt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák.

Egyéb gyógyszerek és a Steglujan

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy elmondja kezelőorvosának:

- ha Ön olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést (vízhajtók).
- ha Ön olyan egyéb gyógyszereket szed, amelyek csökkentik a cukor szintjét a vérben, mint például az inzulin vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerek.
- ha Ön digoxint (a szívritmus szabályozására és egyéb szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszer) szed. Lehet, hogy a Steglujan szedésekor ellenőrizni kell a vérben levő digoxin szintjét.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), beszéljen kezelőorvosával.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Steglujan károsíthatja-e a még meg nem született gyermekét. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha terhes.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe. Beszélje meg kezelőorvosával hogy, mi a legjobb módja gyermeke táplálásának, ha Ön a Steglujant szedi. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Sitagliptin szedése mellett azonban szédülésről és álmoságról számoltak be, mely befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a Steglujan szedése alatt szédülést érez, ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen semmilyen szerszámot vagy gépet.

A gyógyszer inzulinnal vagy az inzulin hasnyálmirigyből történő felszabadulását serkentő gyógyszerekkel történő együttes szedése túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, ami olyan tüneteket idézhet elő, mint a remegés, a verejtékezés, a látásában bekövetkező változás, és befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Steglujant?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szednie?

- A Steglujan ajánlott adagja naponta egy tablettá.
- Az Ön által szedett Steglujan adagja az Ön állapotától, és a vércukorszintjének szabályozásához szükséges ertugliflozin és szitagliptin mennyiségétől függ.
- Kezelőorvosa a megfelelő adagot fogja felírni Önnek. Ne változtasson az adagján, csak akkor, ha kezelőorvosa azt írja elő Önnek.

A gyógyszer szedése

- Nyelje le a tablettát. Ha nyelészavara van, a tablettát kettétörheti vagy összetörheti.
- Minden reggel vegyen be egy tablettát. Próbálja meg ugyanabban az időben bevenni. Ez segít majd, hogy ne felejtse el bevenni a tablettát.
- A tablettáját beveheti étellel vagy anélkül is.
- A Steglujan szedése alatt is folytatnia kell az Ön számára előírt diétát és testmozgást.

Ha az előírtnál több Steglujant vett be

Ha túl sok Steglujant vett be, azonnal beszéljen egy orvossal vagy gyógyszerésszel!

Ha elfelejtette bevenni a Steglujant

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag beszedésének az ideje, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot, és térjen vissza az előírt időponthoz.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot (két adagot egy napon) a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Steglujan szedését

Ne hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését anélkül, hogy kezelőorvosával ezt megbeszélné. Az Ön vércukorszintje megemelkedhet, ha abbahagyja a gyógyszer szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Steglujan szedését és azonnal forduljon orvoshoz, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- Hányingerrel és hányással járó vagy anélküli erős és tartós hasi fájdalom (a gyomortájon), amely kisugározhat a hátába, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatítisz) jelei lehetnek.
- Súlyos allergiás reakció (gyakoriság nem ismert), beleértve a bőrkiütéseket, csalánkiütést, a bőr felhólyagosodását/hámlását, illetve az arc, ajkak, nyelv és a garat feldagadását, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert, illetve cukorbetegsége kezelésére szolgáló más gyógyszert írhat fel Önnek.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz.

Azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

Diabéteszes ketoacidózis (ritka, 1000 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

Ezek a diabéteszes ketoacidózis tünetei (lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt):

- vizeletében vagy vérében magasabb a „ketontestek” szintje
- gyors fogyás
- hányinger vagy hányás
- hasi fájdalom
- fokozott szomjúságérzet
- gyors és mély légzés
- zavartság
- szokatlan álmoság vagy fáradtság
- édeskés szagúvá változott lehelet, édes vagy fémes íz a szájában, a vizelete vagy a verejtéke szagának megváltozása.

Ez a vércukorszintjétől függetlenül is kialakulhat. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy véglegesen leállítja a Steglujan-kezelést.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, azonnal forduljon orvoshoz, vagy menjen be a legközelebbi kórházba!

Mielőbb forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi mellékhatásokat észleli:

Kiszáradás (túl sok víz elvesztése a szervezetből; gyakori, 10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet).

A kiszáradás tünetei közé tartozik:

- szájszárazság
- szédülés, szédelés vagy gyengeség, különösen felálláskor
- ájulás.

Nagyobb valószínűséggel szárad ki a szervezete, ha:

- vesebetegsége van.
- a vizelet termelődését fokozó gyógyszereket (vízhajtókat) vagy vérnyomás-csökkentő gyógyszereket szed.
- 65 éves vagy idősebb.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia; gyakori)

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, miként kezelje az alacsony vércukorszintet, és mit tegyen, ha az alábbi panaszok és tünetek bármelyike jelentkezik Önnél. Az orvos csökkentheti az inzulin vagy az egyéb, cukorbetegség kezelésére szedett gyógyszerek adagját.

Az alacsony vércukorszint okozta panaszok és tünetek közé tartozhat:

- fejfájás
- álmoság
- ingerlékenység
- éhségérzet
- szédülés
- zavartság
- verejtékezés
- idegesség, nyugtalanság érzés
- gyengeség
- gyors szívverés.

Ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Az egyéb mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori

- gombák okozta hüvelyi fertőzés (folyás)
- alacsony vércukorszint.

Gyakori

- gombák okozta hímvesztő fertőzés
- a vizeletürítés megváltozása, beleértve a gyakoribb, sürgető vizeleti ingert, a nagyobb mennyiségű vizeletet vagy az éjszakai sürgető vizeletürítési ingert
- szomjúságérzet
- hüvelyviszketés
- a vérvizsgálatok a karbamidszint eltéréseit mutathatják ki az Ön vérében.
- a vérvizsgálatok az összkoleszterin és a „rossz” koleszterin (úgynevezett LDL-koleszterin – a vérben lévő vérsír egyik fajtája) mennyiségének eltéréseit mutathatják.
- a vérvizsgálatok a vérben lévő vörösvértestek mennyiségi eltéréseit mutathatják (hemoglobin érték eltérés).
- székrekedés
- bélgázosság
- kezek vagy lábak dagadása
- influenza
- fejfájás
- felső légúti fertőzés
- orrdugulás vagy orrfolyás és torokfájás
- csont- és ízületi gyulladás
- kar- vagy láb fájdalom
- hányinger/hányás.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet)

- a vérvizsgálatok vesefunkciós eltéréseket mutathatnak (például „kreatininszint”)
- fájdalmas vizeletürítés
- hasi fájdalom
- hasmenés
- álmoság
- szájszárazság
- szédülés
- viszketés.

Ritka

- csökkent vérlemezkeszám

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseproblémák (melyek esetenként művesekezést igényelnek)
- ízületi fájdalom
- izomfájdalom
- hátfájás
- a kötőszövetet érintő, ún. intersticiális tüdőbetegség
- bullózus pemfigoid (a bőr felhólyagosodásának egy típusa).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön

is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Steglujant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolást nem igényel.

Ne használja fel a gyógyszert, ha a csomagolása sérült vagy a jelekből ítélve már kibontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Steglujan

- A készítmény hatóanyagai az ertugliflozin és a szitagliptin.
 - Minden Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta 5 mg ertugliflozint (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptint (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tartalmaz.
 - Minden Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta 15 mg ertugliflozint (ertugliflozin L-piroglutaminsav formájában) és 100 mg szitagliptint (szitagliptin-foszfát-monohidrát formájában) tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460), kalcium-hidrogén-foszfát (vízmentes), kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-sztearil-fumarát (E487), magnézium-sztearát (E470b),
 - Filmbevonat: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), karnaubaviasz (E903)

Milyen a Steglujan külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Steglujan 5 mg/100 mg filmtabletta (tabletta) bézs, 12,0 × 7,4 mm-es, mandula alakú, filmtabletta, egyik oldalán „554” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.
- A Steglujan 15 mg/100 mg filmtabletta (tabletta) barna, 12,0 × 7,4 mm-es, mandula alakú, filmtabletta, egyik oldalán „555” mélynyomású jelzéssel ellátva, a másik oldala jelöletlen.

A Steglujan Alu/PVC/PA/Alu buboréksomagolásban kapható. Kiszerezések: 14, 28, 30, 84, 90 és 98 filmtablettát tartalmazó, nem perforált buboréksomagolás, valamint 30 × 1 filmtablettát tartalmazó, adagonként perforált buboréksomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
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

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

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 888-5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

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

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

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ertugliflozin/szitagliptinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Egy ertugliflozinnal végzett, folyamatban lévő klinikai vizsgálat interim eredményei az ertugliflozinnal kezelt betegeknél az alsó végtagi amputáció esetek hozzávetőleg 1,2 – 1,6-szeresen megnövekedett kockázatára utalnak a standard kezelésen felül ertugliflozint kapó olyan, 2-es típusú diabeteses betegeknél, akiknek a kórtörténetében igazolt vascularis megbetegedés szerepel. Az ertugliflozin-kezelés melletti amputációk kockázatának növekedését a széles körű összesített adatok is alátámasztják. Az Alkalmazási előírásban jelenleg található információ, mely szerint „egy másik SGLT2-gátlóval végzett hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi (elsősorban a lábujj) amputáció eseteinek növekedését figyelték meg” nem kielégítő. Emiatt nem elfogadható várni az MK-8835-004/B1521021 számú vizsgálat végső eredményeinek 2020-ban történő benyújtásáig. Ennek értelmében a 4.4 pontot át kell dolgozni az alsó végtagi amputációkra vonatkozóan, és a Betegtájékoztatót az Alkalmazási előírásnak megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ertugliflozin/szitagliptinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az ertugliflozin/szitagliptin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.