

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptinfosfateinhýdrat).

Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptinfosfateinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbrún, 12,0 x 7,4 mm, möndlulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „554“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

Brún, 12,0 x 7,4 mm, möndlulaga, filmuhúðuð tafla með ígreypu „555“ á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Steglujan er ætlað fullorðnum 18 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sem viðbót við mataræði og hreyfingu til að bæta stjórnun blóðsykurs:

- þegar metformin og/eða sulfonýlúrea (SU) og eitt af stöku virku efnum Steglujan veita ekki viðunandi stjórnun blóðsykurs.
- hjá sjúklingum sem þegar eru á meðferð með ertugliflozini og sitagliptini í sitt hvorri töflunni.

(Varðandi rannsóknarniðurstöður með tilliti til samsettra meðferða og áhrifa á blóðsykursstjórnun sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur er 5 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin einu sinni á dag. Hjá sjúklingum sem þola upphafsskammtinn má auka skammtinn í 15 mg ertugliflozin/100 mg sitagliptin einu sinni á dag ef þörf er á viðbótarstjórnun blóðsykurs.

Hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini sem eru að skipta yfir á Steglujan má viðhalda skammti ertugliflozins.

Þegar Steglujan er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns, getur verið að lækka þurfi skammta insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.8).

Hjá sjúklingum með skert blóðrúmmál er ráðlagt að leiðrétta það ástand áður en meðferð með Steglujan er hafin (sjá kafla 4.4).

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir honum. Sjúklingar skulu ekki taka tvo skammta af Steglujan á sama degi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Mat á nýrnastarfsemi er ráðlagt áður en meðferð með Steglujan er hafin og reglubundið eftir það (sjá kafla 4.4).

Ekki er ráðlagt að hefja meðferð með lyfinu hjá sjúklingum með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun minni en 60 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Hætta skal meðferð með Steglujan þegar eGFR er stöðugt minni en 45 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 45 ml/mín.

Samsetningu með föstum skömmtum ertugliflozins og sitagliptins skal ekki nota hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, með lokastig nýrnasjúkdóms eða sem eru í skilun. Ekki er búist við að ertugliflozin verki hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta ertugliflozins hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarstarfsemi. Steglujan hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi og notkun þess er ekki ráðlögð fyrir þá sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er ráðlagt að aðlaga skammta ertugliflozins á grundvelli aldurs. Líklegra er að aldraðir sjúklingar hafi skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að óeðlileg nýrnastarfsemi getur komið fram eftir að meðferð með ertugliflozini er hafin, og þekkt er að sitagliptin er skilið út um nýrun í töluverðu magni skal oftara meta nýrnastarfsemi hjá öldruðum. Taka þarf tillit til nýrnastarfsemi og hættu á skertu blóðrúmmáli (sjá kafla 4.4 og 4.8). Takmörkuð reynsla er af notkun Steglujan hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Steglujan hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Steglujan skal taka inn einu sinni á dag að morgni, með eða án fæðu. Ef kyngingarörðugleika eru til staðar má brjóta eða mylja töfluna þar sem um er að ræða lyfjaform án forðaverkunar (immediate-release).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Steglujan skal ekki nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Bráð brisbólga

Notkun dípeptidýl peptídasá 4 (DPP-4) hemla hefur verið tengd hættu á að fá bráða brisbólgu. Upplýsa þarf sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, verulega kviðverki. Hjöðnun brisbólgu hefur sést eftir að töku sitaglíptins er hætt (með eða án stuðningsmeðferðar), en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með blæðingu eða drepi og/eða dauða. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta töku Steglujan og annarra lyfja sem mögulega geta valdið brisbólgu; ef bráð brisbólga hefur verið staðfest skal ekki hefja meðferð með Steglujan að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Háþrýstingur/skert blóðrúmmál

Ertuglíflozin veldur aukinni þvagmyndun vegna osmósu (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls. Þess vegna geta einkenni lágþrýstings komið fram eftir að meðferð með Steglujan er hafin (sjá kafla 4.8), sérstaklega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (eGFR er minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín.), hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára), sjúklingum á þvagræsilyfjum eða sjúklingum á blóðþrýstingslækkandi meðferð með sögu um lágþrýsting. Áður en meðferð með Steglujan er hafin skal meta blóðrúmmál og leiðrétt ef þess þarf. Fylgjast skal með einkennum eftir að meðferð er hafin.

Vegna verkunarháttar örvar ertuglíflozin þvagmyndun og eykur kreatínín í sermi og minnkar eGFR. Aukning á kreatíníni í sermi og minnkun eGFR var meiri hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.8).

Ef um er að ræða sjúkdóma sem geta leitt til vökvataps (t.d. sjúkdóma í meltingarvegi) er ráðlagt að hafa náðið eftirlit með vökvajafnvægi (t.d. læknisskoðun, blóðþrýstingsmælingar, rannsóknastofupróf þ.m.t. blóðkornaskil) og blóðsöltum hjá sjúklingum sem fá Steglujan. Íhuga skal að gera tímabundið hlé á meðferð með Steglujan þar til búið er að leiðrétta vökvatap.

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki

Í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilvikum ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, þ.a.m. lífshættulegum og banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með SGLT2-hemlum (sodium glucose co-transporter-2) og greint hefur verið frá tilvikum í klínískum rannsóknum með ertuglíflozini. Í nokkrum tilvikum hefur birtingarmynd ástandsins verið ódæmigerð með aðeins miðlungsmikilli hækkun blóðsykursgilda, undir 14 mmól/l (250 mg/dl). Ekki er vitað hvort líklegra sé að ketónblóðsýring komi fram við hærri skammta ertuglíflozins.

Hafa þarf í huga hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki ef fram koma ósértæk einkenni eins og ógleði, uppköst, lystarleysi, kviðverkur, óhóflegur þorsti, öndunarerfiðleikar, ringlun, óeðlileg þreyta eða syfja. Ef þessi einkenni koma fram skal meta tafarlaust hvort sjúklingar séu með ketónblóðsýringu, óháð blóðsykursgildum.

Hætta skal tafarlaust meðferð með Steglujan hjá sjúklingum með grun um eða greiningu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem lagðir eru inn á sjúkrahús vegna meiri háttar skurðaðgerða eða bráðra alvarlegra veikinda. Í báðum tilvikum má hefja meðferð með Steglujan aftur þegar ástand sjúklingsins er orðið stöðugt.

Áður en meðferð með Steglujan er hafin þarf að hafa í huga þætti í sjúkrasögu sjúklingsins sem gætu gert hann líklegri til að fá ketónblóðsýringu.

Sjúklingar sem geta verið í meiri hættu á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki eru m.a. sjúklingar með takmarkaða betafrumuvirkni (t.d. sjúklingar með sykursýki af tegund 2 með lítið magn C-peptíða eða mótefnatengd sykursýki hjá fullorðnum (latent autoimmune diabetes in adults) eða sjúklingar með sögu um brisbólgu), sjúklingar með sjúkdóma sem leiða til takmarkaðrar fæðuneyslu og mikillar vessapurrdar, sjúklingar sem insúlínskammtar hafa verið minnkaðir hjá og sjúklingar með aukna þörf fyrir insúlín vegna skyndilegra veikinda, skurðaðgerðar eða misnotkunar á áfengi. Gæta skal varúðar við notkun SGLT2-hemla hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að hefja aftur meðferð með SGLT2-hemli hjá sjúklingum sem áður hafa fengið ketónblóðsýringu af völdum sykursýki á meðan þeir voru á meðferð með SGLT2-hemli, nema annar skýr orsakabáttur hafi verið greindur og hann lagfærður.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Steglujan hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og ekki á að nota Steglujan við meðferð sjúklinga með sykursýki af tegund 1. Takmörkuð gögn úr klínískum rannsóknum benda til þess að ketónblóðsýring af völdum sykursýki sé algeng þegar sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eru meðhöndlaðir með SGLT2-hemlum.

Aflimun neðri útlíma

Í yfirstandandi klínískri rannsókn á ertugliflozini sem viðbót við meðferð sem fyrir er hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með sögu um staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm, hefur sést u.þ.b. 1,2-1,6-föld fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíms (oftast táar) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini. Í klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur einnig sést fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíma (oftast táar). Þar sem undirliggjandi verkunarháttur hefur ekki verið staðfestur eru áhættuþættir aðrir en almennir áhættuþættir fyrir aflimun ekki þekktir.

Áður en meðferð með ertugliflozini/sitagliptini er hafin skal íhuga þætti í sögu sjúklingsins sem gætu aukið hættu á aflimun. Í varúðarskygni á að hafa í huga vandlegt eftirlit með sjúklingum sem eru í aukinni hættu á aflimun og veita sjúklingum ráðgjöf um mikilvægi reglubundinnar fyrirbyggjandi fótaumhirðu og þess að viðhalda fullnægjandi vökvun. Einnig ætti að hafa í huga að hætta meðferð með ertugliflozini/sitagliptini hjá sjúklingum sem fá einkenni sem geta leitt til aflimunar eins og sár á húð neðri útlíma, sýkingu, bein- og mergbólgu eða ýldudrep.

Skert nýrnastarfsemi

Verkun ertugliflozins er háð nýrnastarfsemi og verkun er minni hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi og líklega ekki til staðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Ekki skal hefja meðferð með Steglujan hjá sjúklingum sem eru með eGFR minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða ef kreatínínúthreinsun er minni en 60 ml/mín. Hætta skal meðferð með Steglujan ef eGRF er stöðugt minni en 45 ml/mín./1,73 m² eða ef kreatínínúthreinsun er stöðugt minni en 45 ml/mín. vegna minnkaðrar verkunar.

Eftirlit með nýrnastarfsemi er ráðlagt á eftirfarandi hátt:

- Áður en meðferð með Steglujan er hafin og reglubundið meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).
- Tíðara eftirlit hjá sjúklingum með eGFR minni en 60 ml/mín./1,73 m² eða kreatínínúthreinsun minni en 60 ml/mín.

Blóðsykursfall við samhliðanotkun insúlíns og seytingarörva insúlíns

Ertugliflozin gæti aukið hættu á blóðsykursfalli þegar það er notað samhliða insúlíni og/eða seytingarörva insúlíns, sem þekkt er að geta valdið blóðsykursfalli (sjá kafla 4.8). Blóðsykursfall hefur sést þegar sitagliptin var notað með insúlíni eða sulfonýlúrea. Þess vegna gæti þurft að minnka skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt Steglujan (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Sveppasýking í kynfærum

Ertugliflozin eykur hættu á sveppasýkingum í kynfærum. Í rannsóknum með SGLT2-hemlum voru sjúklinga með sögu um sveppasýkingar í kynfærum og karlar sem ekki höfðu verið umskornir líklegri til að fá sveppasýkingar í kynfærum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum og veita viðeigandi meðferð.

Þvagfærasýkingar

Útskilnaður glúkósa með þvagi getur tengst aukinni hættu á þvagfærasýkingum. Ekki var áberandi munur á tíðni þvagfærasýkinga hjá hópunum sem fengu ertugliflozin 5 mg og 15 mg (4,0 og 4,1%) og lyfleysuhópsins (3,9%). Flest þessara tilvika voru væg eða miðlungs mikil og ekki var greint frá alvarlegu tilviki. Íhuga skal tímabundið hlé á ertugliflozini við meðferð á nýra- og skjóðubólgu eða þvagsýklasótt.

Ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum á meðferð með sitagliptini (sjá kafla 4.8). Þessi viðbrögð eru bráðafnæmi, ofsabjúgur og sjúkdómar með húðflögnun, þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni. Einkennin komu fram innan fyrstu 3 mánaða eftir upphaf meðferðar og nokkur tilfelli komu fram strax eftir fyrsta skammt. Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð, skal stöðva notkun Steglujan. Meta skal aðra hugsanlega orsakavalda og skipta í aðra sykursýkismeðferð.

Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka DPP-4 hemla, þ.m.t. sitagliptin. Hætta skal notkun Steglujan ef grunur er um blöðrusóttarlíki.

Aldraðir

Aldraðir geta verið í aukinni hættu á skerðingu blóðrúmmáls. Sjúklingar 65 ára og eldri sem fengu meðferð með ertugliflozini voru með hærri tíðni aukaverkana tengdum skerðingu blóðrúmmáls samanborið við yngri sjúklinga. Búið er við því að Steglujan hafi minnkuð áhrif hjá öldruðum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Hjartabilun

Reynsla af NYHA (New York Heart Association) flokkum I-II er takmörkuð og engin reynsla er úr klínískum rannsóknum á ertugliflozini í NYHA-flokkum III-IV.

Þvagrannsóknir

Vegna verkunarháttar ertugliflozinz mun glúkósi mælast í þvagi sjúklinga sem nota Steglujan. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

Truflun á mælingu á vatnsfríu 1,5-glúsítóli (1,5-anhydroglucitol, 1,5-AG)

Eftirlit með blóðsykursstjórnun með mælingu á 1,5-AG mælingu er ekki ráðlagt vegna þess að mæling á 1,5-AG er óáreiðanlegur mælikvarði á blóðsykursstjórnun hjá sjúklingum sem nota SGLT2-hemla. Nota skal annarskonar aðferðir til að fylgjast með blóðsykursstjórnun.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á lyfjahvarfamilliverkunum hafa ekki verið gerðar með Steglujan, hinsvegar hafa slíkar rannsóknir verið gerðar með ertugliflozini og sitagliptini, stöku virku efnunum í Steglujan.

Ertugliflozin

Milliverkanir á lyfhrif

Þvagræsilyf

Ertugliflozin getur aukið þvagræsandi áhrif þvagræsilyfja og getur aukið hættuna á vessaþurrð og lágþrýstingi (sjá kafla 4.4).

Insúlín og seytingarörvar insúlíns

Insúlín og seytingarörvar insúlíns, svo sem sulfonýlúrealyf, valda blóðsykursfalli. Ertugliflozin getur aukið hættu á blóðsykursfalli við samhliðanotkun insúlíns eða seytingarörva insúlíns. Þess vegna gæti þurft minni skammt insúlíns eða seytingarörva insúlíns til að minnka hættu á blóðsykursfalli við notkun ásamt Steglujan (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf ertugliflozins

Aðalúthreinsunarleið ertugliflozins er með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7.

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum, með stökum skammti, benda til þess að lyfjahvörf ertugliflozins verði ekki fyrir áhrifum af sitagliptini, metformini, glimepiridi eða simvastatini.

Gjöf endurtekinna skammta af rifampini (UGT- og CYP-virkir) minnkaði AUC fyrir ertugliflozin um 39% og hámarksþéttni (C_{max}) um 15%. Þessi minnkun á útsetningu er ekki talin vera klínískt mikilvæg og því eru breytingar á skömmtum ekki ráðlagðar. Ekki er búist við klínískt mikilvægum áhrifum með öðrum virkjum (t.d. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital).

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á áhrifum UGT-hemla á lyfjahvörf ertugliflozins, en hugsanleg aukning á útsetningu fyrir ertugliflozini vegna hömlunar UGT er ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Áhrif ertugliflozins á lyfjahvörf annarra lyfja

Milliverkanarannsóknir sem gerðar voru hjá heilbrigðum einstaklingum benda til þess að ertugliflozin hafi ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf sitagliptins, metformins og glimepirids.

Samhliða gjöf simvastatins með ertugliflozini leiddi til aukningar á AUC fyrir simvastatin um 24% og hámarksþéttni (C_{max}) um 19% og aukningar á AUC fyrir simvastatinsýru um 30% og hámarksþéttni (C_{max}) um 16%. Verkunarháttur þessarar lítilsháttar aukningar á simvastatini og simvastatinsýru er ekki þekktur og er ekki fyrir tilstilli hömlunar á OATG af völdum ertugliflozins. Þessar aukningar eru ekki taldar klínískt mikilvægar.

Sitagliptin

Milliverkanir á lyfjahvörf

Áhrif annarra lyfja á sitagliptin

Sitagliptin skilst aðallega óbreytt út með þvagi og umbrot eru minniháttar. *In vitro* rannsóknir benda til að það ensím sem helst ber ábyrgð á hinu takmarkaða umbroti sitagliptins sé CYP3A4, ásamt CYP2C8.

Umbrot geta gegnt stærra hlutverki þegar um brotthvarf sitagliptins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi er að ræða. Þess vegna er líklegt að öflugir CYP3A4 hemlar (þ.e. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, clarithromycin) geti breytt lyfjahvarfaeiginleikum sitagliptins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Rannsóknir á milliverkunum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og heilbrigðum sjálboðaliðum benda til að metformin og ciclosporin hafi engin klínísk áhrif á lyfjahvörf sitagliptins.

Áhrif sitagliptins á önnur lyf

Rannsóknir á milliverkunum sýna að sitagliptin hefur engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf eftirfarandi lyfja: metformin, rosiglitazon, glyburid, simvastatin, warfarin og getnaðarvarnarlyf til inntöku.

Digoxín: Sitagliptin hafði lítilsháttar áhrif á plasmabéttni digoxíns. Eftir samhliða gjöf 0,25 mg digoxíns og 100 mg sitagliptins daglega í 10 daga, jókst AUC gildi digoxíns í plasma um 11% og hámarksþéttni (C_{max}) digoxíns í plasma um 18% að meðaltali. Ekki er mælt með skammtaaðlögun digoxíns. Þó skal fylgjast vel með sjúklingum sem eru í hættu á digoxíneitrun, með tilliti til þessara atriða, þegar sitagliptin og digoxín er gefið samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Steglujan á meðgöngu. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun ertugliflozins á meðgöngu. Byggt á niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur ertugliflozin haft áhrif á myndun nýrna og þroska (sjá kafla 5.3). Því skal ekki nota Steglujan á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Engin gögn liggja fyrir um útskilnað Steglujan eða einstakra þátta þess í brjóstamjólki, áhrif á ungbarn sem er á brjósti eða áhrif á mjólkurmyndun. Rannsóknir hjá mjólkandi dýrum hafa ekki verið gerðar með samsettum þáttum Steglujan. Ertugliflozin og sitagliptin eru til staðar í mjólki hjá mjólkandi rottum. Ertugliflozin hefur áhrif á afkvæmi mjólkandi rotta.

Lyfjafræðilega-miðluð áhrif sáust hjá stálpuðum rottuungum sem fengu ertugliflozin (sjá kafla 5.3). Vegna þess að þroski nýrna hjá mönnum verður í legi, og á fyrstu 2 æviárunum þegar útsetning vegna brjóstgjafar getur orðið, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir ungbörn/nýbura sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Steglujan á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir hafa ekki bent til áhrifa ertugliflozins hvað varðar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Steglujan hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó skal taka tillit til þess, við akstur og notkun véla, að greint hefur verið frá sundli og svefnhöfuga með sitagliptini. Að auki skal vara sjúklinga við hættu á blóðsykursfalli þegar Steglujan er notað samhliða insúlíni eða seytingarörva insúlíns og að aukin hætta er á aukaverkunum tengdum skerðingu blóðrúmmáls eins og sundli við réttstöðu sjá kafla 4.2, 4.4 g 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Ertugliflozin og sitagliptin

Öryggi samhliðagjafar ertugliflozins og sitagliptins hefur verið metið hjá 990 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð í 26 vikur í þremur rannsóknum; þáttarannsókn með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg ásamt sitagliptini 100 mg einu sinni á dag borið saman við hvern lyfjapátt fyrir sig, samanburðarrannsókn með lyfleysu með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg sem viðbótarmeðferð með sitagliptini 100 mg og metformini einu sinni á dag og samanburðarrannsókn með lyfleysu á upphafsmeðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg einu sinni á dag ásamt sitagliptini 100 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.1). Tíðni og tegund aukaverkana í þessum þremur rannsóknum var svipuð og aukaverkanir sem sáust með ertugliflozini og er lýst hér á eftir í töflu 1. Engar aukaverkanir til viðbótar voru greindar í safni þessara þriggja rannsókna sem sitagliptin var með í borið saman við samanburðarrannsóknirnar þrjár með lyfleysu með ertugliflozini (sjá hér á eftir).

Ertugliflozin

Safn samanburðarrannsókna með lyfleysu

Aðalöryggismatið var gert á safni þriggja 26-vikna samanburðarrannsókna með lyfleysu. Ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð í einni rannsókn og viðbótarmeðferð í tveimur rannsóknum (sjá

kafla 5.1). Þessi gögn endurspeglar útsetningu 1.029 sjúklinga fyrir ertugliflozini með meðallengd útsetningar u.þ.b. 25 vikur. Sjúklingar fengu ertugliflozin 5 mg (N=519), ertugliflozin 15 mg (N=510) eða lyfleysu (N=515) einu sinni á dag.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í öllum klínísku rannsóknunum voru sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna. Alvarleg ketónblóðsýring vegna sykursýki kom mjög sjaldan fyrir. Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“ varðandi tíðni og sjá kafla 4.4.

Sitagliptin

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum, þ.m.t. brisbólgu og ofnæmisviðbrögðum. Greint hefur verið frá blóðsykursfalli þegar lyfið er notað ásamt súlfonýlúrealyfjum (4,7%-13,8%) og insúlíni (9,6%) (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir eru flokkaðar eftir tíðni og líffæraflokki. Tíðniflokkun er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	
Mjög algengar	Sveppasýking í sköpum og leggöngum og aðrar sveppasýkingar í kynfærum kvenna ^{*,†,1}
Algengar	Húfubólga og aðrar sveppasýkingar í kynfærum karla ^{*,†,1}
Blóð og eitlar	
Mjög sjaldgæfar	Blóðflagnafæð ²
Ónæmiskerfi	
Tíðni ekki þekkt	Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð ^{*,a,2}
Efnaskipti og næring	
Algengar	Blóðsykursfall ^{*,†,1,2}
Mjög sjaldgæfar	Ketónblóðsýring vegna sykursýki ^{*,†,1}
Taugakerfi	
Algengar Sjaldgæfar	Höfuðverkur ² Sundl ²
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Tíðni ekki þekkt	Millivefslungna-sjúkdómur ^{a,2}
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt	Hægðatregða ² Uppköst ^{a,2} Bráð brisbólga ^{a,*,b,2} Brisbólga með blæðingu og drepri, banvæn og ekki banvæn ^{*,a,2}
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt	Klái ^{a,2} Ofnæmisbjúgur ^{a,*,2} Útbrot ^{a,*,2} Ofsakláði ^{a,*,2} Æðabólga í húð ^{a,*,2} Húðsjúkdómar með skinnflagningsi þ.m.t. Stevens-Johnson heilkenni ^{a,*,2} Blóðrusóttarlíki ^{a,*,2}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt	Liðverkir ^{a,2} Vöðvaverkir ^{a,2}

Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt	Bakverkur ^{a,2} Liðkvilli ^{a,2}
Æðar	
Algengar	Skert blóðrúmmál ^{*,†}
Nýru og þvagfæri	
Algengar Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt	Aukin þvaglát ^{‡,1} Þvaglátstregða ¹ , hækkun kreatínins í blóði/minnkaður gauksliunarhraði ^{†,1} Skert nýrnastarfsemi ^{a,2} Bráð nýrnabilun ^{a,2}
Æxlunarfæri og brjóst	
Algengar	Kláði í sköpum og leggöngum ¹
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þorsti ^{§,1}
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Breyting á blóðfitum í sermi ^{¶,1} , aukið hemóglóbín ^{**1} , aukið þvagefni í blóði ^{¶¶1}

¹ Aukaverkanir vegna ertugliflozins.

² Aukaverkanir vegna sitaglíptins.

* Sjá kafla 4.4.

† Sjá frekari upplýsingar í undirköflum hér á eftir.

‡ Felur í sér: óeðlilega tíð þvaglát, bráð þvaglát, ofsamigu, aukna framleiðslu þvags og næturmiggu.

§ Felur í sér: þorsta og ofþorsta.

¶ Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi í prósentum, fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á LDL-kólesteróli 5,8% og 8,4% samanborið við 3,2%; fyrir heildarkólesteról 2,8% og 5,7% samanborið við 1,1%; en fyrir HDL-kólesteról 6,2% og 7,6% samanborið við 1,9%. Miðgildisprósentubreytingar frá upphafsgildi fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg samanborið við lyfleysu, tilgreint í sömu röð, voru á þrigglýseríðum -3,9% og -1,7% samanborið við 4,5%.

** Hlutfall þeirra sem voru með minnst 1 aukningu á hemóglóbíni > 2,0 g/dl var hærra í ertugliflozin 5 mg og 15 mg hópnum (4,7% og 4,1%) samanborið við lyfleysuhópinn (0,6%).

¶¶ Hlutfall þeirra sem voru með einhver gildi fyrir þvagefni í blóði (BUN) ≥ 50% aukningu og gildi >ULN, var tölulega hærra í ertugliflozin 5 mg hópnum og hærra 15 mg hópnum (7,9% og 9,8%) samanborið við lyfleysuhópinn (5,1%).

^a Aukaverkanir komu í ljós við eftirlit eftir markaðssetningu.

^b Sjá *TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða hér á eftir*.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Skert blóðrúmmál (ertugliflozin)

Ertugliflozin veldur aukinni þvagmyndun (osmotic diuresis) sem getur leitt til minnkaðs blóðrúmmáls og aukaverkana tengdu skertu blóðrúmmáli. Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni aukaverkana sem tengdust skertu blóðrúmmáli (vessaþurrð, sundl við réttstöðu, væg vönkun, yfirlíð, lágþrýstingur og réttstöðuþrýstingsfall) lág (<2%) og var ekki áberandi frábrugðin á milli hópanna sem fengu ertugliflozin og lyfleysu. Í greiningum á undirhópum í stærra safni III. stigs rannsókna voru einstaklingar með eGFR <60 ml/mín./1,73 m², einstaklingar ≥65 ára og einstaklingar á þvagræsilyfjum, með hærri tíðni skerts blóðrúmmáls í hópnum sem fengu ertugliflozin borið saman við samanburðarhópinn (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá einstaklingum með eGFR <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 5,1% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 2,6% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0,5% hjá samanburðarhópnum. Hjá einstaklingum með eGFR 45 til <60 ml/mín./1,73 m² var tíðnin 6,4% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 3,7% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 0% hjá samanburðarhópnum.

Blóðsykursfall (ertugliflozin)

Í safni samanburðarrannsókna með lyfleysu var tíðni staðfests blóðsykursfalls aukin fyrir ertugliflozin 5 mg og 15 mg (5,0% og 4,5%) samanborið við lyfleysu (2,9%). Hjá þessu þýði var tíðni alvarlegs blóðsykursfalls 0,4% í hverjum hópi. Þegar ertugliflozin var notað sem einlyfjameðferð var tíðni blóðsykursfalls hjá hópnum sem fengu ertugliflozin 2,6% í báðum hópum og 0,7% hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Þegar lyfið var notað til viðbótar við metformin var tíðni blóðsykursfalls 7,2% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 5 mg, 7,8% hjá hópnum sem fékk ertugliflozin 15 mg og 4,3% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Þegar ertugliflozini var bætt við metformin og borið saman við sulfonýlúrealyf var tíðni blóðsykursfalls hærrí fyrir sulfonýlúrealyfið (27%) borið saman við ertugliflozin (5,6% fyrir ertugliflozin 5 mg og 8,2% fyrir ertugliflozin 15 mg).

Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi sem fengu insúlín, sulfonýlúrea eða meglitinid sem bakgrunnsmeðferð, var skráð blóðþrýstingsfall 36% fyrir ertugliflozin 5 mg, 27% fyrir ertugliflozin 15 mg og 36% fyrir lyfleysu (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.5).

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (ertugliflozin)

Í öllum klínískum rannsóknum var greint frá ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá 3 af 3.409 (0,1%) sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini og 0,0% sjúklinga sem fengu meðferð með samanburðarlyfi (sjá kafla 4.4).

Hækkað kreatínín í blóði/minnkaður gauksúunarhraði og aukaverkanir tengdar nýrum (ertugliflozin)

Byrjunarhækkun á meðaltals kreatíníni og lækkun á meðaltals áætluðum gauksúunarhraða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ertugliflozini var yfirleitt skammvinn við samfellda meðferð. Hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi í upphafi voru meðaltalsbreytingar meiri sem ekki náðu upphafsgildi aftur við viku 26; þessar breytingar voru afturkræfar eftir að meðferð var hætt.

Aukaverkanir tengdar nýrum (þ.e. bráður nýrnaskaði, skert nýrnastarfsemi, bráð fornýrabilun) geta komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini, einkum hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim var tíðni aukaverkana sem tengdar voru nýrum 2,5% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 5 mg, 1,3% hjá sjúklingum á meðferð með ertugliflozini 15 mg og 0,6% með lyfleysu.

Sveppasýkingar í kynfærum (ertugliflozin)

Í safni þriggja klínískra samanburðarrannsókna með lyfleysu komu sveppasýkingar í kynfærum kvenna (þ.e. hvítsveppasýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum, leggangasýking, skapabólga, hvítsveppasýking í sköpum og leggöngum, sveppasýking í sköpum og leggöngum, skapa- og leggangabólga) fram hjá 9,1% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 12% kvenna sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 3,0% kvenna sem fengu lyfleysu. Konur sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,6% sjúklinga á meðferð með ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu.

Í sama safni komu sveppasýkingar í kynfærum karla (t.d. húfubólga, bólga í reðurhúfu og forhúð, sýking í kynfærum, sveppasýking í kynfærum) fram hjá 3,7% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 5 mg, 4,2% karla sem fengu meðferð með ertugliflozini 15 mg og 0,4% karla sem fengu lyfleysu. Sveppasýkingar í kynfærum karla komu oftast fyrir hjá körlum sem ekki voru umskornir. Karlar sem hættu meðferð vegna sveppasýkinga í kynfærum voru 0,2% sjúklinga á meðferð með ertugliflozini og 0% þeirra sem fengu lyfleysu. Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá forhúðarþrengslum og stundum var gerður umskurður (sjá kafla 4.4).

Sitagliptin

Auk þeirra aukaverkana sem lýst er í töflunni hér á undan var greint frá aukaverkunum, óháð orsakatengslum við lyfið sem komu fram hjá a.m.k. 5% sjúklinga og þá oftast hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin, sem voru m.a. sýkingar í efri öndunarvegi og nefkoksbólga. Aðrar aukaverkanir sem greint var frá óháð orsakatengslum við lyfið og komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin (náðu ekki 5% markinu en komu >0,5% oftast fram með sitagliptini en hjá samanburðarhópi) voru m.a. slitgigt og verkir í útlimum.

Sumar aukaverkanir komu oftast fram í rannsóknum á samsettri meðferð með sitagliptini ásamt öðrum sykursýkislyfjum en í rannsóknum með sitagliptin einlyfjameðferð. Það voru m.a. blóðsykursfall (mjög algengar við samsetningu með sulfonýlúrealyfi og metformini), influensa (algengar með insúlíni (með eða án metformins)), ógleði og uppköst (algengar með metformini), vindgangur (algengar með metformini eða pioglitazoni), hægðatregða (algengar við samsetningu með sulfonýlúrealyfi og metformini), útlímabjúgur (algengur með pioglitazoni eða við samsetningu með pioglitazoni og

metformini), svefnhöfgi og niðurgangur (sjaldgæfar með metformini) og munnþurrkur (sjaldgæfar með insúlíni (með eða án metformins)).

TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin - rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða með sitagliptini)

Í rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða með sitagliptini (TECOS) fengu 7.332 sjúklingar sitagliptin 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring ef upphafsgildi áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) var ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²) og 7.339 sjúklingar fengu lyfleysu í hópnum samkvæmt meðferðaráætlun. Báðar meðferðirnar voru viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA1c og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar samkvæmt meðferðaráætlun var tíðni alvarlegs blóðsykursfalls 2,7% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin og 2,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu; hjá sjúklingum sem notuðu ekki insúlín og/eða sulfonýlúrea í upphafi meðferðar var tíðni alvarlegs blóðsykursfalls 1,0% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin og 0,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Tíðni staðfestrar brisbólgu var 0,3% hjá sjúklingum sem fengu sitagliptin og 0,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ef til ofskömmtunar af Steglujan kemur skal grípa til venjulegrar stuðningsaðgerða (t.d. fjarlægja efni sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og hefja stuðningsmeðferð) eins og við á eftir ástandi sjúklingsins.

Ertugliflozin

Ertugliflozin sýndi engar eiturverkanir hjá heilbrigðum einstaklingum við staka skammta til inntöku allt að 300 mg og endurtekna skammta allt að 100 mg daglega í 2 vikur. Engin hugsanleg bráð einkenni ofskömmtunar komu í ljós. Ekki hefur verið rannsakað hvort hægt sé að fjarlægja ertugliflozin með blóðskilun.

Sitagliptin

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum var allt að 800 mg af sitagliptini gefið í einum skammti. Minniháttar lenging á QTc-bili, sem ekki er talið hafa klíníska þýðingu, kom fram í einni rannsókn með 800 mg skammti af sitagliptini. Engin reynsla er af stærri skömmtum en 800 mg í klínískum rannsóknum. Engar skammtaháðar klínískar aukaverkanir komu í ljós í 1. stigs fjölskammta rannsóknum, þar sem sitagliptin skammtur var allt að 600 mg á dag í allt að 10 daga og 400 mg á dag í allt að 28 daga.

Skilun á sitagliptini er takmörkuð. Í klínískum rannsóknum, voru u.þ.b. 13,5% af skammtinum fjarlægð með blóðskilun á 3 til 4 klukkustundum. Íhuga má langtíma blóðskilun ef klínísk ástæða er til. Ekki er vitað hvort sitagliptin skilst út með kviðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku, í blöndum, ATC-flokkur: A10BD24.

Verkunarháttur

Steglujan sameinir tvö blóðsykurslækkandi lyf með samverkandi verkunarhætti til að bæta blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: ertugliflozin, SGLT2-hemil og sitagliptínfosfat sem er DPP-4-hemill.

Ertugliflozin

SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2, samflutningsprótein natríumglúkósa 2) er helsta ferjan sem sér um endurupptöku glúkósa úr gaukulsíun aftur í blóðrásina. Ertugliflozin er öflugur, sértækur og afturkræfur SGLT2-hemill. Með hömlun SGLT2 dregur ertugliflozin úr endurupptöku síaðs glúkósa í nýrum og lækkar nýrnaþröskuldinn fyrir glúkósa og eykur þannig útskilnað glúkósa með þvagi.

Sitagliptín

Sitagliptín tilheyrir flokki blóðsykurslækkandi lyfja til inntöku sem kallast dipeptílopeptíðasa 4 (DPP-4) hemlar. Bætt stjórnun á blóðsykri sem kom fram með þessu lyfi gæti tengst aukningu á gildum virkra incretin hormóna. Incretin hormón, þar á meðal glúkagon-líkt peptíð-1 (GLP-1) og glúkósaaháð insúlínstýrifjölpeptíð (*glucose-dependent insulintropic peptide, GIP*), eru losuð frá þörmum yfir daginn og gildi þeirra hækka eftir máltíð. Incretin hormón eru hluti af innlægu kerfi sem tekur þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Þegar þéttni glúkósa í blóði er eðlileg eða hækkuð, auka GLP-1 og GIP framleiðslu á insúlíni og losun frá betafrumum í briskirtli eftir innanfrumuboðleiðum með þátttöku hringtengds adenósínmonófosfats (*cyclic AMP*). Í dýrarannsóknum með sykursýki af tegund 2 hefur verið sýnt fram á að meðferð með GLP-1 eða DPP-4 hemlum bætir næmni betafrumna fyrir glúkósa og örvar myndun og losun insúlíns. Hærrí insúlín gildi auka upptöku glúkósa í vefjum líkamans. Auk þess, dregur GLP-1 úr seytingu glúkagons frá alfafrumum í briskirtli. Lækkuð þéttni glúkagons og hærrí insúlín gildi, minnka framleiðslu glúkósa í lifur, sem leiðir til lækkunar á glúkósaþéttni í blóði. Áhrif GLP-1 og GIP eru glúkósaaháð þannig að við lága glúkósaþéttni í blóði kemur ekki fram örvun á insúlínlosun og hindrun á glúkagonseytingu af völdum GLP-1. Það á bæði við um GLP-1 og GIP að örvun á insúlínlosun eykst þegar glúkósi fer yfir eðlilega þéttni. GLP-1 skerðir heldur ekki eðlilega svörun glúkagons við blóðsykursfalli. Virkni GLP-1 og GIP takmarkast af DPP-4 ensími, sem leiðir hratt til vatnsrofs á incretin hormónum og myndun óvirkra efna. Sitagliptín kemur í veg fyrir vatnsrof incretin hormóna af völdum DPP-4 og eykur þar með plasmáþéttni virkra forma GLP-1 og GIP. Með því að hækka gildi virkra incretin hormóna, eykur sitagliptín insúlínlosun og lækkar glúkagongildi, háð glúkósa. Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með blóðsykurshækkun leiddu þessar breytingar insúlín- og glúkagongilda til lægra hemóglóbíns A_{1c} (HbA_{1c}) og lægri glúkósaþéttni í blóði á fastandi maga og að lokinni máltíð. Glúkósaaháður verkunarháttur sitagliptíns er frábrugðinn verkunarhætti sulfonýlúrealyfja sem auka insúlínseytingu, jafnvel þegar glúkósa gildi eru lág, og geta valdið blóðsykursfalli hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hjá eðlilegum einstaklingum. Sitagliptín er öflugur og mjög sértækur hemill ensímsins DPP-4 og hemur ekki hin nátengdu ensím DPP-8 og DPP-9, við meðferðarþéttni.

Í tveggja daga rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum, jók sitagliptín eitt sér þéttni virks GLP-1 en metformín eitt sér jók þéttni virks og heildar GLP-1 að svipuðu leyti. Samhliða gjöf sitagliptíns og metformíns hafði samlegðaráhrif á þéttni virks GLP-1. Sitagliptín, en ekki metformín, jók þéttni virks GIP.

Lyfhrif

Ertugliflozin

Útskilnaður glúkósa í þvagi og þvagmagn

Skammtaháð aukning á magni glúkósa sem skilst út í þvagi kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2 eftir gjöf ertugliflozin. Líkön skammtasvörunar benda til þess að ertugliflozin 5 mg og 15 mg leiði til nær hámarksútskilnaðar á glúkósa hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2, og veiti 87% og 96% af hámarkshömlun, tilgreint í sömu röð.

Verkun og öryggi

Ertugliflozin samhliða sitagliptini

Verkun og öryggi ertugliflozins ásamt sitagliptini hefur verið rannsakað í 3 fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs klínískum samanburðarránsóknum með lyfleysu eða virku lyfi, sem náðu til 1.985 sjúklinga með sykursýki af tegund 2. Dreifing milli kynþátta í rannsóknunum 3 var frá 72,9% til 90,4% af hvítum kynþætti, 0,0% til 20,3% af asískum kynþætti, 1,9% til 4,5% af svörtum kynþætti og 4,8% til 5,4% af öðrum kynþætti. Sjúklingar af spænskum eða rómönskum kynþætti voru 15,6% til 36,1% þýðisins. Meðalaldur sjúklinga í rannsóknunum 3 var frá 55,1 til 59,1 ára (bil 21 árs til 85 ára). Í rannsóknunum 3 voru 16,2% til 29,9% sjúklinga ≥ 65 ára og 2,3% til 2,8% ≥ 75 ára.

Þáttarannsókn með ertugliflozini og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini

Samtals 1.233 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarránsókn með virku lyfi, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins 5 mg eða 15 mg í samsettri meðferð með sitagliptini 100 mg samanborið við einstaka lyfjapætti. Sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér ($\geq 1,500$ mg/dag) var slembiraðað í einn af fimm meðferðarörmum með virku lyfi: ertugliflozin 5 mg eða 15 mg, sitagliptin 100 mg, eða sitagliptin 100 mg ásamt ertugliflozini 5 mg eða 15 mg, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini (sjá töflu 2).

Tafla 2: Niðurstöður í viku 26 úr þáttarannsókn með Steglatro og sitagliptini sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini samanborið við einstaka lyfjapætti*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin 100 mg	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Munur frá Sitagliptin				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozin 5 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	
Ertugliflozin 15 mg					-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(LS meðaltal [†] , 95% CI)					
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Líkamsþyngd (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Upphafsgildi (meðaltal)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Breyting frá upphafsgildi (LS mean [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Munur frá sitagliptini (LS meðaltal [†] , 95% CI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir meðferð, tíma, upphafsgildi eGFR og samspili tíma og meðferðar.

[‡] p < 0,001 samanborið við viðmiðunarhóp.

[§] p < 0,001 samanborið við samsvarandi skammt af ertugliflozini eða sitagliptini (byggt á á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Ertugliflozin sem viðbótarmeðferð í samsettri meðferð með metformini og sitagliptini

Samtals 463 sjúklingar, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með metformini einu og sér ($\geq 1,500$ mg/dag) og sitagliptini 100 mg einu sinni á dag, tóku þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins. Sjúklingum var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag ásamt því að halda áfram á bakgrunnsmeðferð með metformini og sitagliptini (sjá töflu 3).

Tafla 3: Niðurstöður í viku 26 úr viðbótarmeðferð með ertugliflozini ásamt metformini og sitagliptini*

	Ertugliflozin 5 mg	Ertugliflozin 15 mg	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	8,1	8,0	8,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Líkamsþyngd (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Upphafsgildi (meðaltal)	87,6	86,6	86,5
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð fyrir meðferð, tíma, fyrri blóðsykurslækkandi meðferð.

[‡] p<0,001 samanborið við lyfleysu.

Samsett meðferð með ertugliflozini og sitagliptini

Samtals 291 sjúklingur, með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með mataræði og hreyfingu, tók þátt í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 26 vikur, til að leggja mat á verkun og öryggi ertugliflozins í samsettri meðferð með sitagliptini. Þessum sjúklingum, sem ekki voru á blóðsykurslækkandi meðferð fyrir, var slembiraðað til að fá ertugliflozin 5 mg eða ertugliflozin 15 mg ásamt sitagliptini (100 mg) eða lyfleysu, gefið einu sinni á dag (sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður í viku-26 úr rannsókn á samsettri meðferð með ertugliflozini og sitagliptini*

	Ertugliflozin 5 mg + Sitagliptin	Ertugliflozin 15 mg + Sitagliptin	Lyfleysa
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Upphafsgildi (meðaltal)	8,9	9,0	9,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Sjúklingar [N (%)] með HbA1c < 7%	35 (35,7) [§]	30 (31,3) [§]	8 (8,3)
Líkamsþyngd (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Upphafsgildi (meðaltal)	90,8	91,3	95,0
Breyting frá upphafsgildi (LS meðaltal [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Munur frá lyfleysu (LS meðaltal [†] , 95% CI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N felur í sér alla slembiraðaða, meðhöndlaða sjúklinga sem höfðu a.m.k. eina mælingu í niðurstöðum rannsóknarinnar.

[†] LS=minnstu ferveik (least squares); meðaltal minnstu ferveika aðlagð byggt á langsniðslíkani þ.á m. atriði eins og meðferð, tími og samspil tíma og meðferðar.

[‡] p<0,001 samanborið við lyfleysu.

§ $p < 0.001$ samanborið við lyfleysu (byggt á aðlöguðum samanburði áhættuhlutfalla frá tölfræðilegu aðhvarfslíkani með notkun tilreiknings (multiple imputation) fyrir gagnagildi sem vantar).

Fastandi plasmaglúkósi (FPG)

Í þremur samanburðarrannsóknum með lyfleysu leiddi ertugliflozin til tölfræðilega marktækrar lækkunar á FPG. Lækkunin þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu var 1,92 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,44 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í einlyfjameðferð, 1,48 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,12 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og 1,40 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 1,74 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í viðbótarmeðferð með metformini og sitagliptini.

Samsett meðferð með ertugliflozini og sitagliptini leiddi til marktækt meiri lækkunar á FPG samanborið við sitagliptin eða ertugliflozin eitt og sér eða lyfleysu. Samsett meðferð með ertugliflozini 5 mg eða 15 mg og sitagliptini leiddi til aukinnar lækkunar FPG sem nam 0,46 til 0,65 mmól/l samanborið við ertugliflozin eitt og sér eða 1,02 til 1,28 mmól/l samanborið við sitagliptin eitt og sér. Lækkunin þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu var 2,16 mmól/l fyrir ertugliflozin 5 mg og 2,56 mmól/l fyrir ertugliflozin 15 mg í samsettri meðferð með sitagliptini.

Verkun hjá sjúklingum með HbA1c $\geq 10\%$ í upphafi

Í rannsókninni hjá sjúklingum sem ekki náðist fullnægjandi stjórn á blóðsykri hjá með metformini, með upphafsgildi HbA1c frá 7,5-11,0%, leiddi samsetningin ertugliflozin 5 mg og sitagliptin til 2,35% lækkunar á HbA1c og samsetningin ertugliflozin 15 mg og sitagliptini til 2,66% lækkunar á HbA1c, borið saman við 2,10% fyrir ertugliflozin 5 mg, 1,30% fyrir ertugliflozin 15 mg og 1,82% fyrir sitagliptin eitt og sér, hjá undirhópi sjúklinga með upphafsgildi HbA1c $\geq 10\%$.

Glúkósi eftir máltíð

Í rannsókninni á einlyfjameðferð leiddi ertugliflozin 5 mg og 15 mg til tölfræðilega marktækrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, ertugliflozin 5 mg um 3,83 mmól/l og ertugliflozin 15 mg um 3,74 mmól/l.

Samsetning ertugliflozins 5 eða 15 mg með sitagliptini leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á glúkósa 2 klst. eftir máltíð þegar leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, ertugliflozin 5 mg um 3,46 mmól/l og ertugliflozin 15 mg um 3,87 mmól/l.

Blóðþrýstingur

Eftir 26-vikna meðferð leiddi samsetningin ertugliflozin 5 mg eða 15 mg og sitagliptin 100 mg til tölfræðilega marktækrar lækkunar á slagbilsþrýstingi samanborið við sitagliptin eitt og sér (-2,8 mmHg fyrir E5/S100 og -3,0 mmHg fyrir E15/S100) eða lyfleysu (-4,4 mmHg fyrir E5/S100 og -6,4 mmHg fyrir E15/S100). Sem viðbótarmeðferð með metformini og sitagliptini leiddi ertugliflozin 5 mg og 15 mg einnig til tölfræðilega marktækrar lækkunar á slagbilsþrýstingi eftir að leiðrétt hafði verið fyrir lyfleysu, ertugliflozin 5 mg um 2,9 mmHg og ertugliflozin 15 mg um 3,9 mmHg.

Greining undirhópa

Hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem fengu meðferð með ertugliflozini ásamt sitagliptini var bati á HbA1c svipaður hjá undirhópum skilgreindum eftir aldri, kyni og kynþætti og hve sykursýki af tegund 2 hafði varað lengi.

TECOS rannsókn á öryggi með tilliti til hjarta og æða

TECOS var slembuð rannsókn með 14.671 sjúklingi, með HbA1c $\geq 6,5$ til 8,0% ásamt staðfestum hjarta- og æðasjúkdómi og fengu sitagliptin (7.332) 100 mg á sólarhring (eða 50 mg á sólarhring, ef eGFR var í upphafi meðferðar ≥ 30 og < 50 ml/mín./1,73 m²) eða lyfleysu (7.339) sem viðbót við hefðbundna grunnmeðferð fyrir HbA1c og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma, samkvæmt meðferðaráætlun. Sjúklingar með eGFR < 30 ml/mín./1,73 m² voru ekki teknir inn í rannsóknina. Rannsóknin náði til 2.004 sjúklinga ≥ 75 ára og 3.324 sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 60 ml/mín./1,73 m²).

Meðan á rannsókninni stóð var áætlaður heildarmunur á meðaltali (SD) HbA1c hjá sitagliptin- og lyfleysuhópnum 0,29% (0,01), 95% CI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$. Aðalendapunktur varðandi hjarta og æðar var samsettur úr fyrsta dauðsfalli af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slagi sem ekki var banvænt eða sjúkrahusinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar. Aukaendapunktur vegna hjarta og æða voru m.a. fyrsta dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt eða slag sem ekki var banvænt, fyrsta tilvik einstakra þátta í samsettum aðalendapunkti, dauðsfall af hvaða orsökum sem er og sjúkrahusinnlögn vegna hjartabilunar.

Eftir eftirfylgni í að miðgildi 3 ár kom í ljós að sitagliptin, sem viðbót við hefðbundna meðferð, jók ekki hættu á alvarlegum aukaverkunum á hjarta og æðar eða hættu á sjúkrahusinnlögn vegna hjartabilunar borið saman við hefðbundna meðferð án sitagliptins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá töflu 5).

Tafla 5. Tíðni samsettra niðurstaðna varðandi hjarta og æðar og lykil aukaniðurstöður

	Sitagliptin 100 mg		Lyfleysa		Áhættuhlutfall (95% CI)	p-gildi [†]
	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklinga-ár*	N (%)	Tíðni á hver 100 sjúklinga-ár*		
Greining á hópnum samkvæmt meðferðaráætlun						
Fjöldi sjúklinga	7.332		7.339			
Samsettur aðalendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt eða sjúkrahusinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	<0,001
Samsettur aukaendapunktur (Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki var banvænt, slag sem ekki var banvænt)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	<0,001
Aukaniðurstöður						
Dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Öll tilvik hjartadreps (banvæn og ekki banvæn)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Öll tilvik slags (banvæn og ekki banvæn)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sjúkrahusinnlögn vegna óstöðugrar hjartaangar	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Dauðsfall af hvaða orsökum sem er	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sjúkrahusinnlögn vegna hjartabilunar [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Tíðni fyrir hver 100 sjúklingaár er reiknuð sem $100 \times$ (heildarfjöldi sjúklinga með ≥ 1 tilfelli meðan á æskilegu útsetningartímabili stóð á heildar sjúklingaár við eftirfylgni).

[†] Byggt á Cox líkani lagskiptu eftir svæðum. Fyrir samsetta endapunkta samsvara p-gildi prófi á jafngildi þar sem leitast er við að sýna að áhættuhlutfall sé minna en 1,3. Fyrir alla aðra endapunkta samsvara p-gildi prófi á mismun á áhættuhlutfalli.

[‡] Greining á sjúkrahusinnlögn vegna hjartabilunar var aðlöguð að sögu um hjartabilun við upphaf.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Steglujan hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Steglujan

Sýnt hefur verið fram á að Steglujan er jafngilt samhliðgjöf samsvarandi skammta af ertugliflozin og sitagliptin töflum.

Áhrif fituríkrar máltíðar á lyfjahvörf ertugliflozins og sitagliptins þegar þau eru gefin í Steglujan töflu eru sambærileg við þau sem greint hefur verið frá fyrir aðskildar töflur. Gjöf Steglujan með fæðu minnkaði C_{max} fyrir ertugliflozin um u.þ.b. 29% og hafði ekki þýðingarmikil áhrif á AUC_{inf} fyrir ertugliflozin eða á AUC_{inf} eða C_{max} fyrir sitagliptin.

Ertugliflozin

Almennur inngangur

Lyfjahvörf ertugliflozins eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Meðalgildi AUC var 398 ng·klst./ml og C_{max} 81 ng/ml í plasma við jafnvægi við meðferð með 5 mg ertugliflozini einu sinni á dag og AUC var 1.193 ng·klst./ml og C_{max} 268 ng/ml við meðferð með 15 mg ertugliflozini einu sinni á dag. Jafnvægi er náð eftir 4 til 6 daga við lyfjagjöf einu sinni á dag með ertugliflozini. Ertugliflozin sýnir ekki tímaháð lyfjahvörf og safnast upp í plasma allt að 10-40% eftir gjöf endurtekinna skammta.

Frásög

Eftir stakan skammt til inntöku af 5 mg eða 15 mg af ertugliflozini kemur hámarksþétni ertugliflozins í plasma (miðgildi T_{max}) fram 1 klst. eftir skammt við fastandi skilyrði. Plasma C_{max} og AUC fyrir ertugliflozin eykst á skammháðan hátt eftir stakan skammt frá 0,5 mg í 300 mg og eftir endurteknna skammta frá 1 mg til 100 mg. Nýting ertugliflozins við inntöku eftir gjöf 15 mg skammts er u.þ.b. 100%.

Lyfjagjöf ertugliflozins með fituríkri og hitaeningaríkri máltíð minnkar C_{max} fyrir ertugliflozin um 29% og lengir T_{max} um 1 klst. en breytir ekki AUC í samanburði við fastandi skilyrði. Áhrifin sem sjást af fæðu á lyfjahvörf ertugliflozins eru ekki talin klínískt mikilvæg og gefa má ertugliflozin með eða án matar. Í 3. stigs klínískum rannsóknum var Steglatro gefið án tillits til máltíða.

Ertugliflozin er hvarfefni ferjanna P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP).

Dreifing

Meðaltals dreifingarrúmmál ertugliflozins við jafnvægi eftir lyfjagjöf í bláæð er 86 l. Próteinbinding ertugliflozins í plasma er 93,6% og er óháð þétni ertugliflozins í plasma. Próteinbinding í plasma breytist ekki á mikilvægan hátt hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Blóð-til-plasmaþéttihlutfall ertugliflozins er 0,66.

Ertugliflozin er ekki hvarfefni lífrænna anjónaferja (OAT1, OAT3), lífrænna katjónaferja (OCT1, OCT2) eða lífrænna anjónafjölpeptíðaferja (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Umbrot

Umbrot eru aðalúthreinsunarleið ertugliflozins. Aðalumbrotsleið ertugliflozins er O-glúkuroníðtenging fyrir tilstilli UGT1A9 og UGT2B7 í tvö glúkuroníð sem eru lyfjafræðilega óvirk við klínískt mikilvæga þétni. Umbrot ertugliflozins fyrir tilstilli CYP (oxun) eru minniháttar (12%).

Brotthvarf

Meðaltals altæk plasmaúthreinsun eftir 100 míkrog. skammt í bláæð var 11 l/klst. Meðalhelmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi var metin 17 klst. byggt á þýðisgreiningu lyfjahvarfa. Eftir inntöku [¹⁴C]-ertugliflozinlausnar hjá heilbrigðum einstaklingum hvarf u.þ.b. 41% af geislavirkni tengdri lyfinu brott í hægðum og 50% í þvagi. Aðeins 1,5% af skammtinum sem var gefinn skildist út sem

óbreytt ertugliflozin í þvagi og 34% sem óbreytt ertugliflozin í hægðum, sem er líklega vegna útskilnaðar glúkúróníðumbrotsefna í galli og vatnsrofi á óbreyttu efni í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Í 1. stigs klínískri lyfjafræðilegri rannsókn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og væga, miðlungs eða verulega skerta nýrnastarfsemi (ákvarðað samkvæmt eGFR) var meðalaukning AUC fyrir ertugliflozin eftir stakan skammt af 15 mg ertugliflozin $\leq 1,7$ -föld samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Þessi aukning á AUC fyrir ertugliflozin er ekki talin klínískt mikilvæg. Enginn klínískt mikilvægur munur var á C_{max} gildum ertugliflozins á milli hópa með mismunandi nýrnastarfsemi. Útskilnaður glúkósa á 24-klst. minnkaði með auknum alvarleika skerðingar á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Miðlungs skert lifrarstarfsemi (byggt á Child-Pugh flokkun) leiddi ekki til aukinnar útsetningar fyrir ertugliflozini. AUC fyrir ertugliflozin minnkaði um u.þ.b. 13% og C_{max} minnkaði um u.þ.b. 21% samanborið við hjá einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þessi minnkun á útsetningu fyrir ertugliflozini er ekki talin klínískt mikilvæg. Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi af Child-Pugh flokki C (veruleg). Próteinbinding ertugliflozins í plasma var óbreytt hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með ertugliflozini hjá börnum.

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar, kyns og kynþáttar

Byggt á þýðisgreiningum lyfjahvarfa hafa aldur, líkamsþyngd, kyn og kynþáttur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ertugliflozins.

Sitagliptin

Frásog

Eftir að heilbrigðir einstaklingar tóku inn 100 mg sitagliptin skammt, frásogaðist það hratt og hámarks plasmabéttni (miðgildi T_{max}) átti sér stað 1 - 4 klst. eftir inntöku. Meðal plasma AUC sitagliptins var 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{klst.}$, hámarksbéttni 950 nM. Nýting sitagliptins er u.þ.b. 87%. Þar sem fiturík máltíð gefin samtímis sitagliptini hefur ekki áhrif á lyfjahvörf þess, má gefa Steglujan bæði með og án fæðu.

Plasma AUC sitagliptins jókst í samræmi við skammtastærð. Þetta gildi er ekki fyrir hámarksbéttni og béttni eftir 24 klst. (hámarksbéttni jókst meira en hlutfall skammtaaukningar benti til og béttni eftir 24 klst. jókst minna en skammtaaukning benti til).

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi var um 198 lítrar hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á stökum 100 mg sitagliptin skammti í æð. Afturkræf binding sitagliptins við plasmaprótein er lág (38%).

Umbrot

Sitagliptin skilst aðallega óbreytt út með þvagi, og umbrot er minniháttar ferli. Um það bil 79% sitagliptins skilst óbreytt út í þvagi.

Eftir inntöku á [^{14}C]sitagliptin skammti skildist u.þ.b. 16% af geislavirkninni út sem umbrotsefni sitagliptins í þvagi. Vottur af sex umbrotsefnum greindust, en ekki er búist við að efni taki þátt í DPP-4 hemlavirkni sitagliptins í plasma. *In vitro* rannsóknir sýndu að takmarkað umbrot sitagliptins varð fyrir tilstilli aðalensímans CYP3A4, með hjálp CYP2C8.

In vitro niðurstöður sýndu að sitagliptin er ekki hemill CYP hliðstæðu ensímanna CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 eða 2B6 og virkjar ekki CYP3A4 og CYP1A2.

Brotthvarf

Þegar heilbrigðir einstaklingar tóku [¹⁴C]sitagliptin skammt, skildist u.þ.b 100% af geislavirka skammtinum út í hægðum (13%) og í þvagi (87%) innan einnar viku eftir lyfjagjöf. Sýnilegur lokahelmingunartími eftir inntöku á 100 mg skammti af sitagliptini var u.þ.b. 12,4 klukkustundir. Sitagliptin safnast aðeins fyrir í örliðu magni við endurtekna skammta. Nýrnaúthreinsun var u.þ.b. 350 ml/mín.

Brotthvarf sitagliptins verður fyrst og fremst við nýrnaútskilnað og með virkri pípluseytingu. Sitagliptin er hvarfefni hOAT-3 (*human organic anion transporter-3*), sem tekur hugsanlega þátt í nýrnaútskilnaði sitagliptins. Klínísk þýðing hOAT-3 í flutningi sitagliptins hefur ekki verið staðfest. Sitagliptin er einnig hvarfefni p-glýkópróteins, sem tekur hugsanlega einnig þátt í örvun á nýrnaúthreinsun sitagliptins. Samt sem áður dró ciclosporin, sem er p-glýkóprótein hemill, ekki úr nýrnaúthreinsun sitagliptins. Sitagliptin er ekki hvarfefni fyrir ferjurnar OCT2, OAT1 eða PEPT1/2. *In vitro* reyndist sitagliptin ekki hamla OAT3 (IC₅₀=160 µM) eða p-glýkóprótein miðluðum flutningi (allt að 250 µM) við þá plasmabéttu sem skiptir máli við meðferð. Í klínískri rannsókn hafði sitagliptin örliðu á plasmabéttu digoxíns, sem bendir til þess að sitagliptin geti verið vægur hemill p-glýkópróteins.

Lyfjamilliverkanir

Engar rannsóknir hafa ekki verið gerðar á lyfjamilliverkunum með Steglujan og öðrum lyfjum; hinsvegar hafa slíkar rannsóknir verið gerðar með virku efnunum einum og sér.

Mat á ertugliflozini *in vitro*

Í rannsóknum *in vitro* hömdu ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hvorki né óvirkjuðu CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 eða 3A4, og virkjuðu ekki CYP 1A2, 2B6 eða 3A4. Ertugliflozin og ertugliflozin glúkuroníð hömdu ekki virkni UGT 1A6, 1A9 eða 2B7 *in vitro*. Ertugliflozin var veikur hemill UGT 1A1 og 1A4 *in vitro* við hærri þéttu, sem ekki er klínískt mikilvæg. Ertugliflozin glúkuroníð hafði engin áhrif á þessi ísóform. Í heildina er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem hverfa brott fyrir tilstilli þessara ensíma.

Ertugliflozin eða ertugliflozin glúkuroníð hamla ekki á mikilvægan hátt ferjunum P-gp, OCT2, OAT1 eða OAT3 eða fjölpeptíðaferjunum OATP1B1 og OATP1B3 við klínískt mikilvæga þéttu *in vitro*. Heilt á litið er ólíklegt að ertugliflozin hafi áhrif á lyfjahvörf samhliða gefinna lyfja sem eru hvarfefni þessara ferja.

Mat á sitagliptini *in vitro*

In vitro niðurstöður benda til þess að sitagliptin hamli hvorki né virki CYP450 ísóensím. Engar marktækar breytingar á lyfjahvörfum metformíns, glyburíds, simvastatíns, rosíglítazons, warfaríns eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku urðu af völdum sitagliptins í klínískum rannsóknum, sem bendir til þess *in vivo* að sitagliptin hafi litla tilhneigingu til að valda milliverkunum við hvarfefni CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 og lífrænar katjónaferjur (organic cationic transporter OCT). Sitagliptin gæti verið vægur hemill p-glýkópróteins *in vivo*.

In vitro rannsóknir á ferjum sýndu að sitagliptin er hvarfefni p-glýkópróteins og lífrænna anjónaferja (organic anion transporter-3, OAT3). Probenesíð hamlar OAT3-miðluðum flutningi sitagliptins *in vitro*, þó hætta á klínískt mikilvægum milliverkunum sé talin lítil. Samhliða notkun OAT3-hemla hefur ekki verið metin *in vivo*.

Sérstakir sjúklingahópar

Lyfjahvörf sitagliptins voru almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi gegna umbrot þ.m.t. umbrot fyrir tilstilli CYP3A4 aðeins litlu hlutverki við úthreinsun sitagliptins. Umbrot geta gegnt stærra hlutverki þegar um er að ræða brothvarf sitagliptins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Samanborið við heilbrigðan samanburðarhóp jókst AUC fyrir sitagliptín í plasma í meðallagi mikið hjá sjúklingum með $GFR \geq 45$ til < 90 ml/mín. Þar sem aukning að þessu marki er ekki klínískt mikilvæg er skammtaaðlögun ekki nauðsynleg hjá þessum sjúklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta af sitagliptini hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤ 9). Engin klínísk reynsla liggur fyrir vegna sjúklunga með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi > 9). En þar sem sitagliptin skilst aðallega út í gegnum nýrun er ekki búist við að verulega skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf sitagliptins.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun vegna aldurs. Aldur hafði ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptins á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum í niðurstöðum úr 1. og 2. stigs rannsóknum. Aldraðir einstaklingar (65 til 80 ára) voru með u.þ.b. 19% hærri plasmabéttni sitagliptins en yngri einstaklingar.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með sitagliptini hjá börnum.

Aðrir sjúklingahópar

Ekki þarf að breyta skömmtum vegna kyns, kynþáttar eða líkamsþyngdarstuðuls (BMI). Þessir eiginleikar höfðu engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf sitagliptins á grundvelli samsettrar greiningar á 1. stigs lyfjahvarfagögnum og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum samkvæmt 1. og 2. stigs gögnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, bráðum eiturverkunum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Ertugliflozin

Almennar eiturverkanir

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku voru gerðar á músum í allt að 13 vikur, rottum í allt að 26 vikur og hundum í allt að 39 vikur. Einkenni eiturverkana sáust yfirleitt við útsetningu sem var meiri eða jöfn 77 faldri útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (maximum recommended human dose, MRHD), 15 mg/dag. Flestar eiturverkanir voru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif tengdum tapi á glúkósa með þvagi og voru m.a. tap líkamsþyngdar og líkamsfítu, aukin fæðuneysla, niðurgangur, vökvaskortur, minnkaður glúkósi í sermi og aukning á öðrum sermisþáttum sem endurspeglu aukið umbrot próteina, nýmyndun glúkósa og ójafnvægi blóðsalta og breytingar á þvagi eins og ofsamiga, sykurmiga og kalsíummiga. Smásæjar breytingar sem tengjast sykurmigu og/eða kalsíummigu og sáust aðeins hjá nagdýrum voru m.a. útvíkkun nýrnapipla, ofvöxtur hnoðrabeltis (zona glomerulosa) í nýrnahettum (rottur) og stækkað bjálkabein (rottur). Að undanskildum uppköstum komu engar óhagstæðar eiturverkanir fram hjá hundum við 379 falda útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum (AUC) við MRHD 15 mg/dag.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum var ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmtunum 5, 15 og 40 mg/kg/dag. Engin æxlismyndun tengd ertugliflozini kom í ljós við skammta allt að 40 mg/kg/dag (u.þ.b. 41 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD

15 mg/dag byggt á AUC). Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum var ertugliflozin gefið um munn með magaslöngu í skömmtunum 1,5; 5 og 15 mg/kg/dag. Niðurstöður varðandi æxlismyndun tengdri ertugliflozini var m.a. aukin tíðni góðkynja krómfiklaæxla í nýrnahettumerg hjá karlkyns rottum við 15 mg/kg/dag. Þessar niðurstöður voru taldar vera vegna vanfrásogs kolvetna sem leiðir til breytts samvægis kalsíums og var ekki talið skipta máli varðandi áhættu hjá mönnum. NOEL-gildi (no-observed-effect level/mörk þessa að engin verkun sést) fyrir æxlismyndun var 5 mg/kg/dag (u.þ.b. 16 föld útsetning óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag).

Stökkbreytandi áhrif

Ertugliflozin hafði hvorki stökkbreytandi áhrif né olli litningaskemmdum með eða án virkjunar umbrota í víxlaðri stökkbreytingu örvera, *in vitro* litningarannsóknnum (eítillfrumur manna) og *in vivo* smákjarnaprófun í rottum.

Eiturverkanir á æxlun

Í rannsókn á frjósemi og þroska fósturvísis hjá rottum var karlkyns og kvenkyns rottum gefið ertugliflozin 5, 25 og 250 mg/kg/dag. Engin áhrif sást á frjósemi við 250 mg/kg/dag (við 386 faldan útsetningu óbundins lyfs hjá mönnum við MRHD 15 mg/dag byggt á samanburði AUC). Ertugliflozin hafði ekki aukaverkanir á þroskaniðurstöður hjá rottum við útsetningu móður sem var 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag byggt á AUC og hjá kaninum við útsetningu móður sem var 1.069 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag byggt á AUC. Við eitrunarskammt fyrir móður hjá rottum (250 mg/kg/dag) sást minni lífvænleiki hjá fósturum og hærri tíðni vanskapana líffæra við útsetningu móður sem var 510 faldur hámarks klínískur skammtur 15 mg/dag.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got sást minni vöxtur og þroski eftir got hjá rottum sem fengu ertugliflozin frá 6. degi þungunar til 21. dags mjólkurgjafar við ≥ 100 mg/kg/dag (metið 239 föld útsetning hjá mönnum við hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC). Kynþroski var seinkaður hjá báðum kynjum við 250 mg/kg/dag (metið 620 faldur MRHD við 15 mg/dag, byggt á AUC).

Þegar ertugliflozin var gefið rottuungum frá 21. degi eftir got að degi 90 eftir got, sem er tímabil þroskunar nýrna sem samsvarar síðari hluta annars og þriðja þriðjungs meðgöngu hjá mönnum, sást aukin þyngd nýrna, útvíkkun nýrnaskjóðu og nýrnapipla og steinefnaútfelling í nýrnapiplum við útsetningu 13 faldan hámarks klínískan skammt 15 mg/dag, byggt á AUC. Áhrif á bein (styttri lærleggur, stækkað bjálkabein í lærlegg) sem og seinkun kynþroska sást við útsetningu 817 faldan MRHD við 15 mg/dag byggt, á AUC. Áhrifin á nýru og bein gengu ekki að fullu til baka eftir 1-mánaðar batatímabil.

Sitagliptin

Eiturverkanir á nýru og lifur komu fram hjá nagdýrum við altæka útsetningu sem var 58 falt meiri en hjá mönnum, en engin áhrif sást við útsetningu sem var 19 falt meiri en hjá mönnum. Aftbrigðileikar í framtönnum komu fram hjá rottum við 67 faldan klíníska útsetningu. Engin áhrif sást við 58 faldan skammta, byggt á 14 vikna rannsókn á rottum. Mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn, er ekki þekkt. Tímabundin meðferðartengd líkamseinkenni, sem sum hver benda til taugaeiturverkunar, m.a. öndun með opinn munn, munnvatnsmyndun, hvít froðukennd uppköst, ósamhæfðar vöðvahreyfingar, skjálfti, minnkuð virkni og/eða álút staða komu fram hjá hundum þegar útsetning var u.þ.b. 23 föld klínísk útsetning fyrir menn. Að auki sást mjög smávægileg eða smávægileg beinagrindarvöðvahrönnun í vefjum við skammta sem leiddu til altækar útsetningar sem var u.þ.b. 23 föld dagleg útsetning hjá mönnum. Engin áhrif sást við útsetningu sem var 6 föld klínísk útsetning.

Ekki hefur verið sýnt fram á erfðaeiturverkun sitagliptins í forklínískum rannsóknum. Sitagliptin reyndist ekki krabbameinsvaldandi í músum. Hjá rottum kom fram aukin tíðni kirtilæxla og krabbameins í lifur við almenna útsetningu sem jafngilti 58 faldri útsetningu hjá mönnum. Þar sem sýnt hefur verið fram á samsvörun milli eiturverkunar á lifur og æxlismyndunar í lifur í rottum, var þessi aukna tíðni lifraræxla hjá rottum líklega vegna langvinnrar eiturverkunar á lifur við þennan stóra

skammt. Vegna hárra öryggismarka (19 föld við þessi mörk skaðlausra áhrifa) eru þessar æxlisbreytingar ekki taldar skipta máli hjá mönnum.

Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karlkyns og kvenkyns rottum sem fengu sitagliptin fyrir og við þörun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum komu engar aukaverkanir fram af völdum sitagliptins.

Þegar eiturverkun á æxlun var rannsökuð kom í ljós smávægileg meðferðartengd tíðniaukning aflögunar á rifbeinum (rifbein vantar, eru vanþroska eða bogin) hjá rottuungum við meiri altæka útsetningu en 29 falda útsetningu hjá mönnum. Eiturverkanir á móður komu fram hjá kaninum við meira en 29 falda útsetningu hjá mönnum. Vegna hárra öryggismarka bendir þetta ekki til marktækrar hættu fyrir menn. Sitagliptin skilst í miklum mæli yfir í spenamjólk hjá rottum (mjólk/plasma hlutfall: 4:1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460)
Kalsíumvetnisfosfat (vatnsfrítt)
Natríumkroskarmellósi
Natríum steryl fumarat (E487)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Hyprómellósi (E464)
Hydroxypropylsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)
Carnauba vax (E903)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Ál/PVC/PA/Ál þynnur.

Pakkningar með 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmuhúðuðum töflum í órifgötuðum þynnum.

Pakkningar með 30x1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur

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 filmuhúðaðar töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 23. mars 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.>

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. HEITI LYFS

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/sitagliptin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptinfosfateinhýdrat).

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1266/001 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/002 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/003 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/004 (30x1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1266/005 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/006 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/013 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Steglujan 5 mg/100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

1. HEITI LYFS

Steglujan 5 mg/100 mg töflur
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA FYRIR STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. HEITI LYFS

Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur
ertugliflozin/sitagliptin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptin fosfateinhýdrat).

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
30x1 filmuhúðuð tafla
84 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur
98 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1266/007 (14 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/008 (28 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/009 (30 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/010 (30x1 filmuhúðuð tafla)
EU/1/18/1266/011 (84 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/012 (90 filmuhúðaðar töflur)
EU/1/18/1266/014 (98 filmuhúðaðar töflur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Steglujan 15 mg/100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR FYRIR STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

1. HEITI LYFS

Steglujan 15 mg/100 mg töflur
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

MSD

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur ertugliflozin/sitagliptin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Steglujan og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Steglujan
3. Hvernig nota á Steglujan
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Steglujan
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Steglujan og við hverju það er notað

Upplýsingar um Steglujan

Steglujan inniheldur tvö virk efni, ertugliflozin og sitagliptin.

- Ertugliflozin tilheyrir flokki lyfja sem kallast SGLT2-hemlar (samflutningsprótein natríumglúkósa 2 hemlar).
- Sitagliptin tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 (dípeptidýl peptídas 4) hemlar.

Við hverju er Steglujan notað

- Steglujan lækkar blóðsykursgildi hjá fullorðnum sjúklingum (18 ára og eldri) með sykursýki af tegund 2.
- Steglujan má nota eitt og sér eða með nokkrum öðrum lyfjum sem lækka blóðsykurinn.
- Steglujan má nota í staðinn fyrir að taka bæði ertugliflozin og sitagliptin í sitt hvorri töflunni.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um mataræði og hreyfingu á meðan þú tekur Steglujan.

Hvernig verkar Steglujan

- Ertugliflozin verkar með því að hamla SGLT2 próteini í nýrum. Þetta veldur því að blóðsykur skilst út með þvagi.
- Sitagliptin hjálpar til við að auka insúlín magn sem líkaminn framleiðir eftir máltíð. Það dregur einnig úr sykrinum sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 framleiðir líkaminn ekki nægilegt insúlín og það insúlín sem líkaminn myndar virkar ekki sem skyldi. Líkaminn getur einnig framleitt of mikinn sykur. Þegar þetta gerist hleðst sykur (glúkósi) upp í blóðinu. Þetta getur leitt til alvarlegra heilsufarsvandamála á borð við hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og lélegs blóðstreymis.

2. Áður en byrjað er að nota Steglujan

Ekki má nota Steglujan:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ertugliflozini eða sitagliptini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Steglujan er notað og meðan á meðferð stendur ef þú:

- ert með nýrnakvilla.
- ert með eða hefur verið með sveppasýkingu í leggöngum eða getnaðarlim.
- hefur einhvern tíma verið með alvarlegan hjartasjúkdóm eða ef þú hefur fengið slag.
- ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi (m.a. brisbólga).
- ert með sykursýki af tegund 1. Ekki á að nota Steglujan við þeim sjúkdómi.
- notar önnur lyf við sykursýki; líklegra er að blóðsykurinn hjá þér verði lágur með ákveðnum lyfjum.
- gætir verið í hættu á vökvaskorti (t.d. ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags [þvagræsilyf] eða lækka blóðþrýsting eða ef þú ert eldri en 65 ára). Þú skalt spyrja um aðferðir til að fyrirbyggja vökvaskort.
- ert með eða hefur verið með gallsteina, áfengissýki eða mjög há þríglýseríðgildi (tegund fitu) í blóði. Þessi einkenni geta aukið líkur á að fá brisbólgu (sjá kafla 4).
- finnur fyrir hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum, magaverk, miklum þorsta, hraðri og djúpri öndun, ringlun, óvenjulegri syfju eða þreytu, sætri lykt af andardrætti, sætu bragði eða málmbragði í munni eða einkennilegri lykt af þvagi eða svita skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús. Þessi einkenni geta verið merki um „ketónblóðsýringu af völdum sykursýki“ sem er kvilli sem getur komið fram við sykursýki vegna aukins magns „ketóna“ í þvagini eða blóðinu, sem sést í rannsóknum. Hætta á ketónblóðsýringu getur verið meiri við langa föstu, mikla áfengisneyslu, vökvaskort, skyndilega minnkun insúlínsskammts eða ef insúlínþörf eykst vegna stórrar skurðaðgerðar eða alvarlegra veikinda.
- hefur gengist undir aflimun neðri útlims.

Mikilvægt er að skoða fæturna reglulega og fylgja öðrum ráðleggingum heilbrigðisstarfsmanna um fótaumhirðu og fullnægjandi vökvainntöku. Þú skalt tafarlaust hafa samband við lækinn ef þú tekur eftir sárum eða blettum eða ef þú finnur fyrir eymslum eða verkjum í fótum. Nokkrar rannsóknir benda til að notkun ertugliflozins geti stuðlað að fjölgun tilfella aflimunar neðri útlims (aðallega táar).

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem hafa tekið sitagliptin (sjá kafla 4).

Þegar þetta lyf er notað samhliða insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu getur blóðsykur orðið of lágur (blóðsykursfall). Verið getur að lækinn minnki skammtinn af insúlíninu eða öðrum lyfjum.

Ef þú hefur frekari spurningar um notkun þessa lyfs skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Sykur í þvagi

Vegna verkunarháttar Steglujan mælist sykur (glúkósi) í þvagini á meðan þú notar lyfið.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára skulu ekki taka þetta lyf. Ekki er vitað hvort lyfið er öruggt og virkt við notkun fyrir börn og unglunga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Steglujan

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú skalt sérstaklega segja læknum frá því:

- ef þú tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf).
- ef þú ert að taka önnur lyf sem minnka sykur í blóðinu eins og insúlín eða lyf sem auka losun insúlíns frá brisinu.
- ef þú tekur digoxín (lyf við óreglulegum hjartslætti og öðrum hjartasjúkdómum). Það getur þurft að mæla magn digoxíns í blóðinu ef það er tekið samhliða Steglujan.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu segja læknum frá því.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Steglujan geti haft skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Ekki má nota þetta lyf á meðgöngu.

Ekki er vitað hvort þetta lyf berst í brjóstamjólki. Þú skalt ræða við læknum um bestu aðferðina við að næra barnið ef þú notar Steglujan. Þú skalt ekki nota þetta lyf ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar að vera með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Þetta lyf hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hinsvegar hefur verið greint frá sundli og svefnhöfuga við notkun sitagliptins, sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ekki aka eða nota vélar eða tæki ef þú finnur fyrir sundli við notkun Steglujan.

Notkun þessa lyfs í samsettri meðferð með insúlíni eða lyfjum sem auka losun insúlíns frá brisinu getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft í för með sér einkenni á borð við skjálfta, aukna svitamyndun og breytingu á sjón og haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

3. Hvernig nota á Steglujan

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið á að taka

- Upphafsskammtur Steglujan er ein tafla einu sinni á sólarhring.
- Skammturinn af Steglujan sem þú tekur fer eftir ástandi þínu og magni ertugliflozins og sitagliptins sem þörf er á til að stjórna blóðsykrinum.
- Lækurinn ávísar réttum skammti fyrir þig. Ekki má breyta skammtinum nema lækurinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Notkun lyfsins

- Gleyptu töfluna; ef þú átt erfitt með að kyngja, má brjóta eða mylja töfluna.
- Taktu eina töflu á hverjum morgni. Reyndu að taka hana alltaf á sama tíma dagsins; það hjálpar þér að muna eftir því að taka hana.
- Taka má töfluna með eða án matar.
- Þú þarft áfram að fylgja áætlun þinni um mataræði og hreyfingu á meðan þú tekur Steglujan.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Steglujan en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Steglujan

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hinsvegar ef komið er nálægt næsta skammti skaltu sleppa gleymda skammtinum og fara aftur eftir venjulegri áætlun.

Ekki á að tvöfalda skammt (tvo skammta sama daginn) til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Steglujan

Ekki hætta notkun þessa lyfs án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykurinn getur hækkað ef þú hættir að nota lyfið.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Stöðvið notkun Steglujan og hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum:

- Alvarlegir og langvarandi verkir í kvið (magasvæði) sem gætu leitt út í bakið með eða án ógleði og uppkasta, þar sem þetta gætu verið merki um bólgu í brisi (brisebólgu).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt), m.a. útbrot, ofsakláða, blöðrur á húð/húðflögnun og þrota í andliti, vörum, tungu og hálsi, sem geta valdið öndunarerfiðleikum eða kyngingarerfiðleikum. Hugsanlegt er að lækinn ávísi þér lyfi til að meðhöndla ofnæmisviðbrögðin og öðru lyfi við sykursýkinni.

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum alvarlegu aukaverkunum hér á undan skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi alvarlegu aukaverkunum:

Ketónblóðsýring af völdum sykursýki (mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af 1.000 einstaklingum)

Þetta eru einkenni ketónblóðsýringar (sjá einnig kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“):

- aukið magn „ketóna“ í þvagi eða blóði
- hratt þyngdartap
- ógleði eða uppköst
- magaverkur
- mikill þorsti
- hröð og djúp öndun
- ringlun
- óvenjuleg syfja eða þreyta
- sæt lykt af andardrætti, sætt bragð eða málmbragð í munni eða einkennileg lykt af þvagi eða svita.

Þetta getur gerst óháð blóðsykursgildi. Læknirinn gæti ákveðið að stöðva meðferð með Steglujan tímabundið eða varanlega.

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu tafarlaust hafa samband við lækni eða næsta sjúkrahús.

Hafðu samband við lækinn eins fljótt og hægt er ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Vökvaskortur (of mikið tap vatns úr líkamanum; algengt, getur komið fyrir hjá allt að 1 af 10 einstaklingum)

Einkenni vökvaskorts geta verið:

- munnþurrkur
- vægt sundl, svimi eða slappleiki, sérstaklega þegar staðið er upp
- yfirlið

Líklegra er að þú verðir fyrir vökvaskorti ef þú:

- ert með nýrnakvilla
- tekur lyf sem auka framleiðslu þvags (þvagræsilyf) eða lækka blóðþrýsting
- ert 65 ára eða eldri

Lágur blóðsykur (blóðsykursfall; algengt)

Læknirinn segir þér hvernig ber að meðhöndla lágan blóðsykur og hvernig á að bregðast við ef þú færð einhver einkennanna sem talin eru upp hér á eftir. Læknirinn gæti minnkað skammt insúlínsins eða annarra sykursýkislyfja.

Einkenni lágs blóðsykurs geta verið:

- höfuðverkur
- svefnhöfgi
- þirringur
- svengd
- sundl
- ringlun
- aukin svitamyndun
- taugaóstyrkur
- þróttleysi
- hraður hjartsláttur

Ef þú finnur fyrir einhverri af þessum aukaverkunum hér á undan skaltu hafa samband við lækinn eins fljótt og hægt er.

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar

- hvítsveppasýking í leggöngum (þruska)
- lágur blóðsykur

Algengar

- hvítsveppasýking í getnaðarlim
- breytingar á þvaglátum, þ.m.t. mikil þörf fyrir tíðari þvaglát, í meira magni eða að nóttu
- þorsti
- kláði í leggöngum
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni þvagefnis í blóði
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni heildarkólesteróls og slæma kólesterólsins (kallað LDL - fitute Gund í blóði)
- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar á magni rauðra blóðkorna í blóði (kölluð hemóglóbín)
- hægðatregða
- vindgangur
- þroti í hand- eða fótleggjum
- flensa
- höfuðverkur
- sýking í efri öndunarvegi
- nefstífla eða nefrennsli og særindi í hálsi
- slitgigt
- verkur í hand- eða fótlegg
- ógleði/uppköst

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af 100 einstaklingum)

- blóðrannsóknir geta sýnt breytingar tengdar nýrnastarfsemi (eins og „kreatínín“)
- sársauki við þvaglát
- kviðverkir

- niðurgangur
- svefnhöfði
- munnþurrkur
- sundl
- kláði

Mjög sjaldgæfar

- fækkun blóðflagna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- nýrnasjúkdómar (stundum er þörf á blóðskilun)
- liðverkur
- vöðvaverkur
- bakverkur
- millivefslungnasjúkdómur
- blöðrusóttarlíki (tegund blaðra á húð)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Steglujan

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðir eru skemmdar eða átt hefur verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Steglujan inniheldur

- Virku innihaldsefni eru ertugliflozin og sitagliptin.
 - Hver Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 5 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptinfosfateinhýdrat).
 - Hver Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 15 mg ertugliflozin (sem ertugliflozin L-pyroglutamic sýra) og 100 mg sitagliptin (sem sitagliptinfosfateinhýdrat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460), kalsíumvetnisfosfat (vatnsfrítt), natríumkroskarmellósi, natríum steryl fumarat (E487), magnesíumsterat (E470b).
 - Töfluhúð: hyprómellósi (E464), hydroxypropylsellulósi (E463), titantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172), carnaubavax (E903)

Lýsing á útliti Steglujan og pakkningastærðir

- Steglujan 5 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbrúnar, 12,0 x 7,4 mm, möndlulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „554“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmuhúðaðar töflur eru brúnar, 12,0 x 7,4 mm, möndlulaga, filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „555“ á annarri hliðinni og sléttar á hinn hliðinni.

Steglujan er fáanlegt í Ál/PVC/PA/Ál þynnum. Pakkningastærðirnar eru 14, 28, 30, 84, 90 og 98 filmuhúðaðar töflur í órifgötuðum þynnum og 30x1 filmuhúðuð tafla í rifgötuðum stakskammta þynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ertugliflozin/sitagliptin eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Bráðabirgðaniðurstöður úr yfirstandandi klínískri rannsókn á ertugliflozini til viðbótar við hefðbundna meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með sögu um staðfestan æðasjúkdóm benda til u.þ.b. 1,2-1,6-falt aukinnar hættu á aflimun neðri útlíms hjá sjúklingum sem fá meðferð með ertugliflozini. Víðtækar sameinaðar öryggisupplýsingar styðja einnig aukna hættu á aflimun við notkun ertugliflozins. Núverandi upplýsingar í SmPC „Í klínískum langtímarannsóknum með öðrum SGLT2-hemli hefur einnig sést fjölgun tilfella aflimunar neðri útlíma (oftast tárar)“ eru ekki fullnægjandi. Því er ekki fallist á að beðið verði eftir að endanlegar niðurstöður úr MK-8835-004/B1521021 rannsókninni verði lagðar fram 2020. Þess vegna á að uppfæra kafla 4.4 varðandi aflimun neðri útlíms og fylgiseðilinn á að uppfæra í samræmi við SmPC.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ertugliflozin/sitagliptin telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur ertugliflozin/sitagliptin, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.