

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-pirolglutamato rūgšties pavidalu) (*ertugliflozinum*) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu) (*sitagliptinum*).

Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-pirolglutamato rūgšties pavidalu) (*ertugliflozinum*) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu) (*sitagliptinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Rusvai gelsvos spalvos, 12,0 x 7,4 mm dydžio, migdolo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „554“, o kita pusė yra lygi.

Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

Rudos spalvos, 12,0 x 7,4 mm dydžio, migdolo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „555“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Steglujan skirtas 18 metų ir vyresniems suaugusiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, glikemijos kontrolei gerinti papildant dietą ir fizinius pratimus:

- kai metforminas ir (arba) sulfonilurėjos (SU) vaistinis preparatas bei vienas iš sudedamųjų Steglujan vaistinių preparatų tinkamai nereguliuoja glikemijos;
- pacientams, kurie jau vartoja ertugliflozino ir sitagliptino derinį kaip atskiras tabletes.

(Tyrimų rezultatai apie vaistinių preparatų derinius bei poveikį glikemijos kontrolei pateikiami 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra 5 mg ertugliflozino/100 mg sitagliptino kartą per parą.

Pacientams, kurie toleruoja pradinę dozę, ją galima didinti iki 15 mg ertugliflozino/100 mg sitagliptino kartą per parą, jeigu reikia papildomos glikemijos kontrolės.

Ertugliflozino vartojantiems pacientams, kuriems gydymas keičiamas į Steglujan, ertugliflozino dozę galima palikti tokią pat.

Kai Steglujan skiriama kartu su insulinu arba insulino sekreciją skatinančiais vaistiniaisiais preparatais, gali reikėti skirti mažesnę insulino arba insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę, kad būtų mažesnė hipoglikemijos rizika (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientams, kurių organizme trūksta skysčių, šią būklę rekomenduojama koreguoti prieš pradėdant vartoti Steglujan (žr. 4.4 skyrių).

Praleidus dozę, ją reikia išgerti kaip galima greičiau, kai tik pacientas prisimena. Pacientui negalima vartoti dviejų Steglujan dozių tą pačią dieną.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Prieš pradėdant skirti Steglujan ir reguliariai gydymo metu rekomenduojama tirti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo šiuo vaistiniu preparatu nerekomenduojama pradėti pacientams, kuriems apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba kreatinino klirensas (KrKl) yra mažesnis kaip 60 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).

Steglujan vartojimą reikia nutraukti, kai aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min./1,73 m² arba KrKl nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min.

Fiksuotų dozių ertugliflozino ir sitagliptino derinio negalima vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) arba kuriems atliekamos dializės. Nesitikima, jog šiems pacientams ertugliflozinas būtų veiksmingas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, Steglujan dozės koreguoti nereikia. Steglujan poveikis nebuvo tirtas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, todėl šiems pacientams vaistinio preparato skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi (≥ 65 metų) asmenys

Atsižvelgiant į amžių, Steglujan dozės koreguoti nerekomenduojama. Yra didesnė tikimybė, kad senyviems pacientams gali būti susilpnėjusi inkstų funkcija. Kadangi pradėjus vartoti ertugliflozino gali pasireikšti inkstų funkcijos sutrikimų, ir žinoma, kad sitagliptinas reikšmingai šalinamas pro inkstus, senyviems pacientams reikia dažniau tirti inkstų funkciją. Reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir skysčių trūkumo organizme riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Patirties apie Steglujan vartojimą ≥ 75 metų pacientams yra nedaug.

Vaikų populiacija

Steglujan saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Steglujan reikia vartoti per burną kartą per parą rytais, valgio metu arba nevalgius. Jeigu pacientui yra sutrikęs rijimas, tabletes galima sulaužyti ar susmulkinti, kadangi tai yra greito atpalaidavimo farmacinė forma.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendroji informacija

Steglujan negalima vartoti 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Ūminis pankreatitas

Dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Pacientams reikia nurodyti, kad nuolatinis ir stiprus pilvo skausmas yra būdingas ūminio pankreatito simptomas. Nutraukus sitagliptino vartojimą buvo stebimas pankreatito simptomų išnykimas (skiriant palaikomąjį gydymą arba jo neskiriant), tačiau yra gauta pranešimų ir apie labai retus nekrozinio ar hemoraginio pankreatito ir (arba) mirties atvejus. Jeigu yra įtariamas pankreatitas, Steglujan ir kitų galimai įtartinų vaistinių preparatų vartojimą reikia nutraukti; jeigu pankreatito diagnozė yra patvirtinama, gydymo Steglujan atnaujinti negalima. Anksčiau pankreatitu sirgusius pacientus gydyti reikia atsargiai.

Hipotenzija ar skysčių trūkumas organizme

Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris. Todėl pradėjus vartoti Steglujan gali pasireikšti simptominei hipotenzijai (žr. 4.8 skyrių), ypač tiems pacientams, kuriems yra sutrikusi inkstų funkcija (aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min.), senyviems pacientams (≥ 65 metų), diuretikų vartojantiems pacientams arba antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireikšusi hipotenzija. Prieš pradėdant skirti Steglujan, reikia įvertinti skysčių kiekį organizme ir prireikus jį koreguoti. Pradėjus gydymą reikia stebėti skysčių trūkumo organizme požymių bei simptomų pasireiškimą.

Dėl savo veikimo mechanizmo ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę ir padidina kreatinino koncentraciją serume bei sumažina aGFG. Kreatinino koncentracija serume padidėjo labiau, o aGFG sumažėjo labiau tiems pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.8 skyrių).

Tuo atveju, kai Steglujan vartojantiems pacientams yra gretutinių būklių, kurios gali lemti skysčių netekimą organizme (pvz., virškinimo trakto sutrikimas), rekomenduojama atidžiai stebėti skysčių kiekį organizme (pvz., tirti fizinę būklę, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų koncentracijas serume. Reikėtų apsvarstyti gydymo Steglujan laikino nutraukimo galimybę, kol skysčių kiekis susikoreguos.

Diabetinė ketoacidozė

buvo gauta pranešimų apie retus DKA atvejus, įskaitant pavojų gyvybei ir mirtį lėmusius atvejus, pasireiškusius klinikinių tyrimų metu ir po vaistinių preparatų patekimo į rinką natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2*, *SGLT2*) inhibitorių vartojusiems pacientams. Taip pat tokių atvejų buvo nustatyta ertugliflozino klinikinių tyrimų metu. Kai kuriais atvejais šios būklės eiga buvo atipinė ir gliukozės koncentracija kraujyje padidėjo tik vidutiniškai (koncentracijos buvo mažesnės kaip 14 mmol/l [250 mg/dl]). Nežinoma, ar vartojant didesnes ertugliflozino dozes, DKA pasireišimo tikimybė padidėja.

Pasireiškus nespacificiniams simptomams, pavyzdžiui, pykinimui, vėmimui, anoreksijai, pilvo skausmui, pernelyg dideliam troškuliui, kvėpavimo pasunkėjimui, sumišimui, neįprastam nuovargiui ar mieguistumui, būtina apsvarstyti diabetinės ketoacidozės pasireišimo riziką. Pasireiškus šiems simptomams, reikia nedelsiant iširti, ar pacientui nėra ketoacidozės, nežiūrint į tai, kokia yra gliukozės koncentracija kraujyje.

Pacientų, kuriems buvo įtarta arba diagnozuota DKA, gydymą Steglujan reikia nedelsiant nutraukti.

Pacientų, kurie hospitalizuojami didelės apimties chirurginei procedūrai arba dėl ūminės sunkios ligos, gydymą reikia laikinai nutraukti. Abiem atvejais gydymą Steglujan galima atnaujinti iš karto po to, kai paciento būklė stabilizuojasi.

Prieš pradėdant vartoti Steglujan, reikia įvertinti paciento anamnezės veiksnius, kurie galėtų skatinti ketoacidozės pasireiškimą.

Pacientai, kuriems gali būti didesnė DKA pasireiškimo rizika, yra nedidelį beta ląstelių funkcijos rezervą turintys pacientai (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, turintys mažą C peptido rodmenį, arba latentiniu autoimuniniu suaugusiųjų diabetu [LASD] sergantys pacientai, arba anksčiau pankreatitu persirgę pacientai), taip pat pacientai, kuriems yra būklių, dėl kurių yra sumažėjęs maisto suvartojimas arba pasireiškia sunki dehidratacija, pacientai, kuriems buvo sumažintos insulino dozės, bei pacientai, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūminės ligos, chirurginės operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Tokie pacientai SGLT2 inhibitorių turi vartoti atsargiai.

Pacientų, SGLT2 inhibitoriaus vartojimo metu patyrusių DKA, gydymo SGLT2 inhibitoriumi atnaujinti nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai yra nustatyti ir pašalinti kiti aiškūs būklę skatinantys veiksniai.

Steglujan saugumas ir veiksmingumas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams neištirti, todėl šiems pacientams Steglujan vartoti negalima. Riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad 1 tipo cukriniu diabetu sergančius pacientus gydant SGLT2 inhibitoriais, DKA pasireiškia dažnai.

Apatinių galūnių amputacija

Vykstančio ertugliflozino klinikinio tyrimo duomenimis, šio vaistinio preparato pridėjus prie jau skiriamo gydymo 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota širdies ir kraujagyslių liga, nustatytas maždaug 1,2-1,6 karto padidėjęs apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų dažnis ertugliflozino vartojusiems pacientams. Ilgalaikiuose klinikiniuose kito SGLT2 inhibitoriaus tyrimuose taip pat buvo pastebėta padažnėjusių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų. Kadangi tokio poveikio mechanizmas nenustatytas, amputacijos rizikos veiksnių (išskyrus bendruosius rizikos veiksnius) nežinoma.

Prieš pradėdant skirti ertugliflozino ir sitagliptino derinio, reikia apsvarstyti paciento anamnezės veiksnius, kurie galėtų didinti amputacijos riziką. Laikantis atsargumo priemonių reikia apsvarstyti tu pacientų, kuriems yra didesnė amputacijos atvejų rizika, atidus būklės stebėjimo poreikį bei svarbu patarti pacientams tinkamai profilaktiškai prižiūrėti pėdas ir vartoti pakankamai skysčių. Taip pat reikėtų apsvarstyti gydymo ertugliflozino ir sitagliptino deriniu nutraukimo galimybę pacientams, kuriems pasireiškia reiškiniai, galinčių lemti amputacijos galimybę, pavyzdžiui, apatinės galūnės odos opa, infekcija, osteomielitas ar gangrena.

Sutrikusi inkstų funkcija

Ertugliflozino veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, veiksmingumas yra sumažėjęs, ir, tikėtina, vaistinis preparatas nėra veiksmingas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 skyrių).

Gydymo Steglujan nereikėtų pradėti skirti pacientams, kuriems aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min. Dėl veiksmingumo sumažėjimo Steglujan vartojimą reikia visam laikui nutraukti, kai aGFG nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min./1,73 m² arba KrKl nuolat yra mažesnis kaip 45 ml/min.

Rekomenduojama stebėti inkstų funkciją, kaip nurodyta toliau:

- prieš pradėdant vartoti Steglujan ir reguliariai gydymo metu (žr. 4.2 skyrių);
- dažniau tiems pacientams, kuriems aGFG yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis kaip 60 ml/min.

Hipoglikemija kartu skiriant insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų

Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais, kurie žinomai sukelia hipoglikemiją (žr. 4.8 skyrių). Sitagliptino kartu su insulinu arba sulfonilurėjos vaistiniu preparatu vartojusiems pacientams buvo stebėta hipoglikemija. Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką,

gali reikėti mažinti kartu su Steglujan vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos

Vartojant ertugliflozino padidėja grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos pasireiškimo rizika. SGLT2 inhibitorių klinikinių tyrimų metu didesnė tikimybė pasireikšti grybelių sukeltoms lytinių organų infekcijoms buvo tiems pacientams, kurie jau anksčiau sirgo grybelių sukelta lytinių organų liga, ir neapipjaustytiems vyriškosios lyties pacientams (žr. 4.8 skyrių). Pacientų būklę reikia stebėti ir juos atitinkamai gydyti.

Šlapimo takų infekcijos

Gliukozės ekskrecija su šlapimu gali būti susijusi su padidėjusia šlapimo takų infekcijų pasireiškimo rizika. Šlapimo takų infekcijų dažnis pastebimai nesiskyrė 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes vartojusių grupėse (4,0 % ir 4,1 %) bei placebo grupėje (3,9 %). Daugelis reiškinių buvo nesunkūs ar vidutinio sunkumo, nebuvo pranešta nė vieno sunkaus atvejo. Gydant pielonefritą ar urosepsį reikėtų apsvarstyti laikino ertugliflozino vartojimo nutraukimo poreikį.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Vaistiniam preparatui patekus į rinką sitagliptino vartojusiems pacientams buvo nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Šios reakcijos pasireiškė kaip anafilaksija, angioneurozinė edema ir eksfoliaciniai odos sutrikimai, įskaitant *Stevens-Johnson* sindromą. Šios reakcijos pasireiškė per pirmuosius 3 mėnesius nuo gydymo pradžios, o keletą atvejų – po pirmosios dozės vartojimo. Įtarus padidėjusio jautrumo reakciją Steglujan vartojimą reikia nutraukti. Būtina įvertinti kitas galimas šio reiškinio priežastis ir paskirti alternatyvų cukrinio diabeto gydymą.

Buliozinis (pūslinis) pemfigoidas

Poregistracinio stebėjimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinio pemfigoido pasireiškimo atvejus pacientams, kurie vartojo DPP-4 inhibitorių, įskaitant sitagliptiną. Jeigu įtariama, kad pasireiškė pūslinis pemfigoidas, Steglujan vartojimą reikia nutraukti.

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams gali būti didesnė skysčių trūkumo organizme rizika. 65 metų ir vyresniems pacientams, kurie vartojo ertugliflozino, buvo dažniau nustatyta nepageidaujamų reakcijų, susijusių su skysčių trūkumu organizme, lyginant su jaunesniais pacientais. Tikėtina, kad senyviems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, Steglujan veiksmingumas bus sumažėjęs (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Širdies nepakankamumas

Gydymo patirties pacientams, kuriems nustatyta I-II klasių pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association, NYHA*) klasifikaciją širdies nepakankamumas, yra nedaug. Steglujan skyrimo patirties klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems yra III-IV klasių pagal NYHA klasifikaciją širdies nepakankamumas, neturima.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl ertugliflozino veikimo mechanizmo, Steglujan vartojantiems pacientams šlapime bus nustatoma gliukozės. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

Sąveika su 1,5-anhidroglucitolio (1,5-AG) tyrimu

Glikemijos kontrolei stebėti nerekomenduojama atlikti 1,5-AG tyrimo, kadangi SGLT2 inhibitorių vartojančių pacientų glikemijai vertinti 1,5-AG matavimas yra nepatikimas. Glikemijos kontrolei stebėti reikėtų rinktis kitus tyrimų metodus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinės vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su Steglujan neatlikta; tačiau tokie tyrimai buvo atlikti su ertugliflozinu ir sitagliptinu, t. y., atskiromis Steglujan veikliosiomis medžiagomis.

Ertugliflozinas

Farmakodinaminė sąveika

Diuretikai

Ertugliflozinas gali sustiprinti šlapimą varantį diuretikų poveikį ir didinti dehidratacijos bei hipotenzijos pasireiškimo riziką (žr. 4.4 skyrių).

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai

Insulinas ir insulino sekreciją skatinantys vaistiniai preparatai (pvz., sulfonilurejos dariniai) gali sukelti hipoglikemiją. Hipoglikemijos pasireiškimo rizika gali būti didesnė ertugliflozino vartojant kartu su insulinu ir (arba) insulino sekreciją skatinančiais vaistiniais preparatais. Todėl siekiant sumažinti hipoglikemijos pasireiškimo riziką, gali reikėti mažinti kartu su Steglujan vartojamų insulino ar insulino sekreciją skatinančių vaistinių preparatų dozę (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis ertugliflozino farmakokinetikai

Pagrindinis ertugliflozino klirenso mechanizmas yra jo metabolizmas dalyvaujant UGT1A9 ir UGT2B7.

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vienos dozės vartojimo projekto vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozino farmakokinetikos nekeičia kartu paskirtas sitagliptinas, metforminas, glimepiridas ar simvastatinas.

Paskyrus kartotines rifampino (UGT ir CYP induktoriaus) dozes, ertugliflozino AUC ir C_{max} rodikliai sumažėjo atitinkamai 39 % ir 15 %. Šis ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais fermentų induktoriais (pvz., karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu) nesitikima.

UGT inhibitorių vartojimo įtakos ertugliflozino farmakokinetikai klinikinių tyrimų nebuvo atlikta, tačiau nemanoma, kad galimas ertugliflozino ekspozicijos padidėjimas dėl UGT slopinimo būtų kliniškai reikšmingas.

Ertugliflozino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Su sveikais savanoriais asmenimis atlikti vaistinių preparatų sąveikos tyrimai rodo, kad ertugliflozinas neturi kliniškai reikšmingo poveikio sitagliptino, metformino ir glimepirido farmakokinetikai.

Kartu skiriant simvastatino ir ertugliflozino, atitinkamai 24 % ir 19 % padidėjo simvastatino AUC ir C_{max} rodikliai bei atitinkamai 30 % ir 16 % padidėjo simvastatino rūgšties AUC ir C_{max} rodikliai. Šių nedidelių simvastatino ir simvastatino rūgšties rodiklių padidėjimų mechanizmas nežinomas ir jis nėra nulemtas ertugliflozino sukeliama OATP slopinimo. Šie rodiklių padidėjimai nėra laikomi kliniškai reikšmingais.

Sitagliptinas

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis sitagliptinui

Sitagliptinas daugiausia eliminuojamas nepakitusio vaistinio preparato pavidalu su šlapimu, o metabolizmas sudaro nedidelę eliminacijos dalį. Tyrimai *in vitro* rodo, kad svarbiausias fermentas, vykdamas ribotą sitagliptino metabolizmą yra CYP3A4, bet dalyvauja ir CYP2C8.

Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui arba galutinės stadijos inkstų ligai (GSIL). Dėl šios priežasties įmanoma, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai (pvz., ketokonazolas, itrakonazolas, ritonaviras, klaritromicinas) gali keisti sitagliptino farmakokinetiką pacientų, kuriems yra sunkus inkstų sutrikimas arba kurie serga GSIL, organizmuose.

Vaistų sąveikos tyrimai su 2 tipo diabetu sergančiais pacientais ar sveikais savanoriais asmenimis rodo, kad metforminas ir ciklosporinas kliniškai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai nesukelia.

Sitagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Vaistų sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad sitagliptinas nesukelia kliniškai reikšmingo poveikio toliau išvardytų vaistinių preparatų farmakokinetikai: metformino, rozigitazono, gliburido, simvastatino, varfarino ir geriamųjų kontraceptikų.

Digoksinas. Sitagliptinas nedaug veikė digoksino koncentraciją plazmoje. 10 dienų kasdien vartojus po 0,25 mg digoksino kartu su 100 mg sitagliptino, digoksino AUC padidėjo vidutiniškai 11 %, C_{max} plazmoje – vidutiniškai 18 %. Digoksino dozės keisti nerekomenduojama. Vis dėlto sitagliptino ir digoksino deriniu gydomus pacientus, kuriems yra digoksino toksinio poveikio rizika, dėl šios sąveikos reikia stebėti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie Steglujan vartojimą nėštumo metu nėra. Duomenų apie ertugliflozino vartojimą nėštumo metu yra nedaug. Su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatai rodo, kad ertugliflozinas gali veikti inkstų vystymąsi ir jų brendimą (žr. 5.3 skyrių). Todėl Steglujan negalima vartoti nėštumo metu.

Žindymas

Neturima informacijos apie Steglujan ar atskirų jo veikliųjų medžiagų išsiskyrimą į motinos pieną, jo poveikį žindomam kūdikiui arba poveikį pieno gaminimuisi. Fiksuoto Steglujan veikliųjų medžiagų derinio poveikio laktuojančioms gyvūnų patelėms poveikio tyrimų neatlikta. Ertugliflozino ir sitagliptino išsiskiria į laktuojančių žiurkių patelių pieną. Ertugliflozinas sukėlė poveikį laktuojančių žiurkių palikuoniams.

Buvo pastebėtas farmakologinio veikimo nulemtas poveikis žiurkių jaunikliams, kuriems buvo skirta ertugliflozino (žr. 5.3 skyrių). Kadangi žmogaus inkstai bręsta vaisiui esant gimdoje ir per pirmuosius 2 gyvenimo metus, kai gali pasireikšti ekspozicija dėl su motinos pienu išsiskiriančio vaistinio preparato, todėl pavojaus žindomiems naujagimiams/ kūdikiams negalima atmesti. Steglujan negalima vartoti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Steglujan poveikis žmonių vaisingumui tirtas nebuvo. Su gyvūnais atliktų tyrimų metu jokio ertugliflozino ar sitagliptino poveikio gyvūnų vislumui nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Steglujan gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau vairuojant ar valdant mechanizmus reikia atsižvelgti į tai, kad vartojant sitagliptino buvo pastebėta galvos svaigimo ir mieguistumo atvejų. Be to, pacientus reikia įspėti apie galimą hipoglikemijos pasireiškimo riziką, kai Steglujan vartojama kartu su insulinu ar insulino sekreciją skatinančiais vaistinėmis preparatais, taip pat apie galimą padidėjusią su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, pasireiškimo riziką (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Ertugliflozinas ir sitagliptinas

Kartu vartojamų ertugliflozino ir sitagliptino saugumo savybės buvo įvertintos 990 pacientų, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir kurie buvo gydomi 26 savaites trijų klinikinių tyrimų metu: faktorinės

analizės tyrimo metu, kai buvo skiriama 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozė kartu su 100 mg sitagliptino doze kartą per parą ir poveikis buvo lyginamas su kiekviena veikliąja medžiaga atskirai; placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kai 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozė buvo skiriama papildomam gydymui prie 100 mg sitagliptino ir metformino kartą per parą; bei placebo kontroliuojamo tyrimo metu, kai pradiniam gydymui buvo skiriama 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozė kartą per parą kartu su 100 mg sitagliptino doze kartą per parą (žr. 5.1 skyrių). Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnis ir pobūdis šių trijų tyrimų metu buvo panašūs į nepageidaujamą reakcijas, kurios pastebėtos vartojant vien ertugliflozino ir kurios nurodytos toliau pateiktoje 1 lentelėje. Šių trijų klinikinių tyrimų metu, kai buvo skiriama ir sitagliptino, nebuvo nustatyta jokių papildomų nepageidaujamų reakcijų, lyginant su trijų placebo kontroliuojamų ertugliflozino tyrimų duomenimis (žr. toliau).

Ertugliflozinas

Apibendrinti placebo kontroliuojamų tyrimų duomenys

Saugumo duomenys pirmiausia buvo įvertinti apibendrinus trijų 26 savaičių trukmės, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenis. Vieno tyrimo metu ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, o dviejų tyrimų metu vaistinio preparato buvo skiriama papildomam gydymui (žr. 5.1 skyrių). Šie duomenys atspindi 1 029 pacientų ekspoziciją ertuglifloziniu, o vidutinė ekspozicijos trukmė buvo maždaug 25 savaitės. Pacientai vartojo 5 mg ertugliflozino dozę (N = 519), 15 mg ertugliflozino dozę (N = 510) arba placebo (N = 515) kartą per parą.

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos visos klinikinių tyrimų programos duomenimis buvo grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos. Sunkių diabetinės ketoacidozės atvejų pasireiškė retai. Nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažniai nurodyti poskyryje „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“, taip pat žr. 4.4 skyrių.

Sitagliptinas

Buvo nustatyta sunkių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant pankreatitą ir padidėjusio jautrumo reakcijas. Vartojant kartu su sulfonilurėjos vaistiniu preparatu, hipoglikemija buvo pastebėta 4,7-13,8 %, o kartu su insulinu – 9,6 % atvejų (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal jų pasireiškimo dažnį ir organų sistemų klasę (OSK). Dažnio kategorijos nurodytos naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažni	Grybelių sukelta išorinių lytinių organų ir makšties infekcija bei kitos grybelių sukeltos moteriškųjų lytinių organų infekcijos ^{*,†,1}
Dažni	Kandidozinis balanitas ir kitos grybelių sukeltos vyriškųjų lytinių organų infekcijos ^{*,†,1}
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Reti	Trombocitopenija ²
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją ^{*,a,2}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipoglikemija ^{*,†,1,2}
Reti	Diabetinė ketoacidozė ^{*,†,1}

Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni Nedažni	Galvos skausmas ² Svaigulys ²
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnis nežinomas	Intersticinė plaučių liga ^{a,2}
Virškinimo trakto sutrikimai	
Nedažni Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas	Vidurių užkietėjimas ² Vėmimas ^{a,2} Ūminis pankreatitas ^{a,*,b,2} Mirtį lėmęs ar nemirtinas hemoraginis ar nekrozinis pankreatitas ^{*,a,2}
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Nedažni Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas	Niežėjimas ^{a,2} Angioneurozinė edema ^{a,*,2} Išbėrimas ^{a,*,2} Dilgėlinė ^{a,*,2} Odos vaskulitas ^{a,*,2} Eksfoliacinės odos būklės, tarp jų <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ^{a,*,2} Pūslinis pemfigoidas ^{a,*,2}
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas	Artralgija ^{a,2} Mialgija ^{a,2} Nugaros skausmas ^{a,2} Artropatija ^{a,2}
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažni	Skysčių trūkumas organizme ^{*,†,1}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažni Nedažni Dažnis nežinomas Dažnis nežinomas	Padažnėjęs šlapinimasis ^{‡,1} Dizurija [†] , padidėjusi kreatinino koncentracija ar sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ^{†,1} Sutrikusi inkstų funkcija ^{a,2} Ūminis inkstų nepakankamumas ^{a,2}
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Dažni	Išorinių lytinių organų ir makšties niežulys ¹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Troškulys ^{§,1}
Tyrimai	
Dažni	Pakitusi lipidų koncentracija serume ^{¶,1} , padidėjęs hemoglobino kiekis ^{**1} , padidėjęs karbamido azoto kiekis kraujyje ^{¶¶,1}

¹ Nepageidaujama ertugliflozino sukelta reakcija.

² Nepageidaujama sitagliptino sukelta reakcija.

* Žr. 4.4 skyrių.

† Papildoma informacija pateikiama toliau esančiuose poskyriuose.

‡ Įskaitant: poliakiuriją, nenugalimą norą šlapintis, poliuriją, padidėjusį šlapimo kiekį ir nikturiją.

§ Įskaitant: troškulį ir polidipsiją.

¶ Vidutinis procentinis MTL-Ch verčių pokytis nuo pradinių reikšmių vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozė, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai 5,8 % ir 8,4 %, lyginant su 3,2 %; bendrojo cholesterolio verčių pokytis buvo atitinkamai 2,8 % ir 5,7 %, lyginant su 1,1 %; tačiau DTL-Ch verčių pokytis buvo atitinkamai 6,2 % ir 7,6 %, lyginant su 1,9 %. Procentinio trigliceridų verčių pokyčio nuo pradinių reikšmių mediana vartojusiesiems 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozė, lyginant su placebo poveikiu, buvo atitinkamai -3,9 % ir -1,7 %, lyginant su 4,5 %.

** Pacientų dalis, kuriems bent vieną kartą hemoglobino koncentracija buvo padidėjusi > 2,0 g/dl, buvo didesnė 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozė vartojusiųjų grupėse (atitinkamai 4,7 % ir 4,1 %), lyginant su placebo grupės pacientais (0,6 %).

¶¶ Pacientų dalis, kuriems bent kartą karbamido azoto kiekio kraujyje reikšmės padidėjo ≥ 50 % arba reikšmės viršijo VNR, skaitinė vertė buvo didesnė 5 mg ertugliflozino dozė vartojusiųjų grupėje ir buvo didesnė 15 mg ertugliflozino dozė vartojusiųjų grupėje (atitinkamai 7,9 % ir 9,8 %), lyginant su placebo grupės pacientais (5,1 %).

^a Nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos vaistiniam preparatui patekus į rinką.

^b Žiūrėkite toliau *TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas*.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skysčių trūkumas organizme (ertugliflozinas)

Ertugliflozinas sukelia osmosinę diurezę, dėl kurios gali sumažėti intravaskulinis kraujo tūris ir pasireikšti su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrintais placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, su skysčių trūkumu organizme susijusių nepageidaujamų reiškinių (dehidratacijos, nuo padėties priklausomo galvos svaigimo, presinkopės, sinkopės, hipotenzijos ir ortostatinės hipotenzijos) pasireiškimo dažnis buvo nedidelis (< 2 %) ir reikšmingai nesiskyrė ertugliflozino vartojusiųjų ir placebo grupėse. Analizuojant pacientų pogrupius ir remiantis didesnės apimties III fazės tyrimų duomenimis nustatyta, kad asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m², ≥ 65 metų asmenims ir diuretikų vartojusiems asmenims skysčių trūkumo organizme atvejų pasireiškimo dažnis buvo didesnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse, lyginant su palyginamųjų grupių pacientais (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Asmenims, kuriems aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m², šių atvejų pasireiškimo dažnis buvo 5,1 %, 2,6 % ir 0,5 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė vartojusių pacientų grupėse ir palyginamųjų grupių pacientams, o asmenims, kuriems aGFG buvo nuo 45 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m², šių atvejų dažnis buvo atitinkamai 6,4 %, 3,7% ir 0 %.

Hipoglikemija (ertugliflozinas)

Apibendrintais placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozė vartojusiųjų grupėse buvo didesnis (5,0 % ir 4,5 %), lyginant su placebo grupe (2,9 %). Šioje populiacijoje sunkių hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo po 0,4 % kiekvienoje grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama monoterapijai, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis ertugliflozino vartojusiųjų grupėse buvo po 2,6 % abejose grupėse ir 0,7 % placebo grupėje. Kai ertugliflozino buvo skiriama papildomam gydymui kartu su metforminu, hipoglikemijos atvejų pasireiškimo dažnis buvo 7,2 % vartojusiems 5 mg ertugliflozino dozė, 7,8 % vartojusiems 15 mg ertugliflozino dozė ir 4,3 % placebo grupėje.

Kai ertugliflozino buvo pridėdama prie gydymo metforminu ir lyginama su sulfonilurėjos poveikiu, hipoglikemijos pasireiškimo dažnis buvo didesnis vartojusiems sulfonilurėjos (27 %), lyginant su vartojusiais ertugliflozino (5,6 % ir 8,2 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozė ir 15 mg ertugliflozino dozė vartojusiems pacientams).

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurių pagrindiniam gydymui buvo skiriama insulinų, SU arba meglitinidų vaistinių preparatų, dokumentuotų hipoglikemijos atvejų dažnis buvo 36 %, 27 % ir 36 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė ir placebo vartojusiųjų grupėse (žr. 4.2, 4.4 ir 4.5 skyrius).

Diabetinė ketoacidozė (ertugliflozinas)

Visų klinikinių ertugliflozino tyrimų programos duomenimis, ketoacidozės atvejų nustatyta 3 iš 3 409 (0,1 %) ertugliflozino vartojusių pacientų ir 0,0 % palyginamųjų grupių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje ir sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis bei su inkstais susiję reiškiniai (ertugliflozinas)

Pacientams, kuriems buvo skiriamas tęstinis gydymas ertuglifloziniu, iš pradžių buvo nustatytas vidutinės kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas ir vidutinio aGFG sumažėjimas, tačiau paprastai šie pokyčiai buvo laikini. Pacientams, kuriems tyrimų pradžioje buvo nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pastebėti didesni vidutinių šių rodiklių reikšmių pokyčiai, kurie 26-ąją savaitę nepagerėjo iki pradinių reikšmių; šie pokyčiai išnyko nutraukus gydymą.

Su inkstais susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., ūminė inkstų pažeida, inkstų funkcijos sutrikimas, ūminis prerenalinis nepakankamumas) gali pasireikšti ertugliflozino vartojantiems pacientams, ypatingai tiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas; pastariesiems su inkstų funkcijos sutrikimu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo 2,5 %, 1,3 % ir 0,6 % atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė ir placebo vartojusiems pacientams.

Grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos (ertugliflozinas)

Apibendrintais trijų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, grybelių sukeltų moteriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., lytinių organų kandidozės, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos, makšties infekcijos, vulvito, išorinių lytinių organų ir makšties kandidozės, grybelių sukeltos išorinių lytinių organų ir makšties infekcijos, vulvovaginito) pasireiškė 9,1 %, 12 % ir 3,0 % moterų, kurios vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų moterims tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 0,6 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacienčių (žr. 4.4 skyrių).

Tų pačių tyrimų apibendrintais duomenimis, grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų (pvz., kandidozinio balanito, balanopostito, lytinių organų infekcijos, grybelių sukeltos lytinių organų infekcijos) pasireiškė 3,7 %, 4,2 % ir 0,4 % vyrų, kurie vartojo atitinkamai 5 mg ertugliflozino dozę, 15 mg ertugliflozino dozę ir placebo. Grybelių sukeltų vyriškųjų lytinių organų infekcijų dažniau pasireiškė neapipjaustytiems vyrams. Dėl pasireiškusių grybelių sukeltų lytinių organų infekcijų vyrams tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 0,2 % ir 0 % atitinkamai ertugliflozino ir placebo vartojusių pacientų. Retais atvejais buvo nustatyta fimozė ir kartais buvo atliktas apipjaustymas (žr. 4.4 skyrių).

Sitagliptinas

Be ankščiau lentelėje aprašytų nepageidaujamų reakcijų, mažiausiai 5 % ir daugiau sitagliptinu gydytų pacientų pastebėti nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškė nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su vaistinio preparato vartojimu, buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir nazofaringitas. Papildomi nepageidaujami reiškiniai, kurių pasireiškė nepriklausomai nuo priežastinio ryšio su vaistinio preparato vartojimu ir kurių dažniau pasireiškė sitagliptinu gydytiems pacientams (kurie nesiekė 5 % dažnio, tačiau pasireiškė daugiau kaip 0,5 % didesniu dažniu sitagliptino grupėje nei kontrolinėje grupėje), buvo osteoartritas ir galūnių skausmas.

Kai kurios nepageidaujamos reakcijos dažniau buvo stebėtos sitagliptino derinių su kitais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto klinikinių tyrimų metu nei sitagliptino monoterapijos tyrimų metu. Tai buvo hipoglikemija (labai dažna vartojant su sulfonilurėjos vaistiniu preparatu ir metforminu), gripas (dažnas vartojant kartu su insulinu (kartu su metforminu arba be jo)), pykinimas ir vėmimas (dažni vartojant kartu su metforminu), vidurių pūtimas (dažnas vartojant kartu su metforminu arba pioglitazonu), vidurių užkietėjimas (dažnas vartojant kartu su sulfonilurėjos ir metformino deriniu), periferinė edema (dažna vartojant kartu su pioglitazonu arba pioglitazono ir metformino deriniu), mieguistumas ir viduriavimas (nedažni vartojant kartu su metforminu) bei burnos džiūvimas (nedažnas vartojant kartu su insulinu (kartu su metforminu arba be jo)).

TECOS (Širdies ir kraujagyslių baigčių vartojant sitagliptino vertinimo tyrimas [angl. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin])

Į Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimo vartojant sitagliptino (TECOS) ketintų gydyti pacientų populiaciją buvo įtraukti 7 332 pacientai, kurie buvo gydomi sitagliptino 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis aGFG buvo ≥ 30 ml/min./1,73 m² ir < 50 ml/min./1,73 m²) doze, ir 7 339 pacientai, kurie vartojo placebo. Abu tiriamieji vaistiniai preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastinės priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA1c ir širdies bei kraujagyslių (ŠK) ligų rizikos veiksnių kontrolės standartus. Bendrasis sunkių nepageidaujamų reiškinų pasireiškimo dažnis sitagliptino ir placebo vartojusiems pacientams buvo panašus.

Ketintų gydyti pacientų populiacijoje tarp tų pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą jau buvo gydomi insulinu ir (arba) sulfonilurėjos vaistiniu preparatu, sunkios hipoglikemijos pasireiškimo dažnis sitagliptino vartojusių pacientų grupėje buvo 2,7 %, o placebo grupėje – 2,5 %; tarp tų pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą nevartojo insulino ir (arba) sulfonilurėjos vaistinio preparato, sunkios hipoglikemijos pasireiškimo dažnis sitagliptino vartojusių pacientų grupėje buvo 1,0 %, o placebo grupėje – 0,7 %. Patvirtinto pankreatito reiškinų pasireiškimo dažnis sitagliptino vartojusių pacientų grupėje buvo 0,3 %, o placebo grupėje – 0,2 %.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Stegljūjan perdozavimo atveju reikia pradėti taikyti įprastines palaikomąsias priemones (pvz., šalinti neabsorbuotą vaistinį preparatą iš virškinimo trakto, stebėti klinikinę būklę, įskaitant elektrokardiogramos registravimą, bei skirti palaikomąjį gydymą), kaip to reikalauja klinikinė paciento būklė.

Ertugliflozinas

Nenustatyta, kad ertugliflozinas sukeltų kokį nors toksinį poveikį sveikiems savanoriams asmenims per burną skiriant iki 300 mg vienkartinės dozės ir 2 savaites skiriant kartotines dozės iki 100 mg per parą. Nebuvo nustatyta ūminių perdozavimo simptomų ir požymių. Ertugliflozino pašalinimas hemodializės būdu tirtas nebuvo.

Sitagliptinas

Kontroliuotų klinikinių tyrimų su sveikais asmenimis metu buvo skiriamos iki 800 mg vienkartinės sitagliptino dozės. Vieno tyrimo metu skiriant 800 mg sitagliptino dozę, pastebėta minimaliai pailgėjusio QT intervalo atveju, tačiau šis pailgėjimas nebuvo laikomas kliniškai reikšmingu. Didesnės kaip 800 mg dozės vartojimo patirties klinikinių tyrimų metu nėra. I fazės kartotinių dozių tyrimų metu vartojant iki 600 mg sitagliptino dozės per parą iki 10 dienų laikotarpiu ir 400 mg sitagliptino dozės per parą iki 28 dienų laikotarpiu, nuo dozės priklausomų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Dializės metu sitagliptino iš organizmo pašalinama nedaug. Klinikinių tyrimų metu vienos 3-4 valandų trukmės hemodializės metu buvo pašalinta maždaug 13,5 % dozės. Jei kliniškai tinkama, hemodializę būtų galima pailginti. Ar sitagliptino galima pašalinti peritoninės dializės būdu, nežinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – diabetui gydyti skiriami vaistai, geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD24.

Veikimo mechanizmas

Stegljūjan sudėtyje yra du gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantys vaistiniai preparatai, kurių veikimo mechanizmai papildo vienas kitą ir tokiu būdu pagerina glikemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams: ertugliflozinas yra SGLT2 inhibitorius, o sitagliptino fosfatas yra DPP-4 inhibitorius.

Ertugliflozinas

SGLT2 yra svarbiausias nešiklis, atsakingas už filtruotos gliukozės reabsorbciją iš kanalėlių spindžio atgal į kraujotaką. Ertugliflozinas yra stiprus, selektyvus ir grįžtamasis SGLT2 inhibitorius. Slopindamas SGLT2 veikimą, ertugliflozinas sumažina filtruotos gliukozės reabsorbciją inkstuose, sumažina gliukozės slenkstį inkstuose ir tokiu būdu didina gliukozės ekskreciją su šlapimu.

Sitagliptinas

Sitagliptinas priklauso geriamųjų gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų klasei, kuri vadinama dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriais. Glikemijos reguliavimo pagerėjimas vartojant šį vaistinį preparatą galėtų būti susijęs su aktyvių hormonų inkretinų kiekio padidėjimu. Hormonų inkretinų, įskaitant į gliukagoną panašų peptidą-1 (GPP-1) ir nuo gliukozės

priklausantį insulinotropinį polipeptidą (GIP), visą parą išskiria žarnynas, o jų kiekis padidėja pavalgius. Inkretinai yra endogeninės sistemos, kuri dalyvauja fiziologiniame gliukozės homeostazės reguliavime, dalis. Kai gliukozės koncentracija kraujyje yra normali arba padidėjusi, vykstant intraląsteliniam signalų perdavimo mechanizmui, kuriame dalyvauja ciklinis AMF, GPP-1 ir GIP padidina insulino gamybą ir išskyrimą iš kasos beta ląstelių. 2 tipo cukrinio diabeto gyvūnų modelių būdu buvo nustatyta, kad GPP-1 ar DPP-4 inhibitorių vartojimas pagerino beta ląstelių atsaką į gliukozę, stimuliuo insulino gamybą ir išskyrimą. Esant didesnei insulino koncentracijai, padidėja gliukozės patekimas į audinius. Be to, GPP-1 sumažina gliukagono išskyrimą iš kasos alfa ląstelių. Dėl sumažėjusios gliukagono koncentracijos ir kartu padidėjusio insulino kiekio sumažėja gliukozės gamyba kepenyse, todėl sumažėja ir jos koncentracija kraujyje. Kadangi GPP-1 ir GIP poveikis priklauso nuo gliukozės, todėl tuo atveju, kai jos koncentracija kraujyje yra maža, GPP-1 sukeliama insulino išsiskyrimo stimuliavimo ir gliukagono sekrecijos slopinimo nepasireiškia. Kai gliukozės koncentracija tampa didesnė už normaliąją, sustiprėja tiek GPP-1, tiek GIP sukiamas insulino išsiskyrimo stimuliavimas. Be to, GPP-1 netrikdo normalaus gliukagono atsako į hipoglikemiją. GPP-1 ir GIP aktyvumą riboja fermentas DPP-4, kuris hormonus inkretinus hidrolizės būdu greitai verčia neaktyviais produktais. Sitagliptinas neleidžia fermentui DPP-4 hidrolizuoti hormonų inkretinus, todėl kraujo plazmoje padidėja aktyviųjų GPP-1 ir GIP formų koncentracijos. Didindamas aktyviųjų inkretinų kiekį, sitagliptinas didina insulino išskyrimą ir mažina gliukagono kiekį priklausomai nuo gliukozės koncentracijos. 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra hiperglikemija, šie insulino ir gliukagono kiekiai pokyčiai lemia mažesnę hemoglobino A_{1c} (HbA_{1c}) rodiklį bei mažesnę gliukozės koncentraciją nevalgius ir po valgio. Nuo gliukozės kiekio priklausomas sitagliptino veikimo mechanizmas skiriasi nuo sulfonilurėjos darinių veikimo mechanizmo, kai pastarieji didina insulino sekreciją net ir tuo atveju, kai gliukozės koncentracija yra maža, todėl gali sukelti hipoglikemiją tiek sergantiesiems 2 tipo cukriniu diabetu, tiek ir sveikiems asmenims. Sitagliptinas yra stiprus ir labai selektyvus fermento DPP-4 inhibitorius. Labai į šį fermentą panašių DPP-8 bei DPP-9 fermentų vaistinis preparatas, kai susidaro terapinė jo koncentracija, neslopina.

Dviejų dienų trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, metu vartojant vien sitagliptino padidėjo aktyvaus GPP-1 koncentracija, tuo tarpu vartojant vien metformino, vienodu mastu padidėjo aktyvaus ir bendrojo GPP-1 koncentracijos. Sitagliptino vartojant kartu su metforminu, nustatytas papildantis poveikis aktyvaus GPP-1 koncentracijai. Sitagliptinas, bet ne metforminas, padidino aktyvaus GIP koncentraciją.

Farmakodinaminis poveikis

Ertugliflozinas

Gliukozės ekskrecija su šlapimu ir šlapimo tūris

Skiriant vienkartinę ir kartotines ertugliflozino dozes sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams nustatytas nuo dozės priklausantis su šlapimu ekskretuojamos gliukozės kiekio padidėjimas. Nuo dozės priklausomo atsako farmakodinamikos modeliavimas rodo, kad 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes pasireiškia beveik maksimali gliukozės ekskrecija su šlapimu, t. y., pasireiškia atitinkamai 87 % ir 96 % slopinimas nuo didžiausiųjų verčių.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Ertugliflozino derinys su sitagliptinu

Ertugliflozino ir sitagliptino derinio veiksmingumas bei saugumas buvo ištirti atlikus 3 daugiacentrus, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo ir veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotus, III fazės klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1 985 pacientai, sirgę 2 tipo diabetu. Visų 3 klinikinių tyrimų duomenimis, pacientų pasiskirstymas pagal rases buvo toks: nuo 72,9 % iki 90,4 % buvo baltaodžių, nuo 0,0 % iki 20,3 % azijiečių, nuo 1,9 % iki 4,5 % juodaodžių ir nuo 4,8 % iki 5,4 % kitų rasių pacientų. Ispaniškiosios ar Lotynų Amerikos kilmės pacientai sudarė nuo 15,6 % iki 36,1 % tirtosios populiacijos. Vidutinis pacientų amžius šių 3 tyrimų duomenimis buvo nuo 55,1 metų iki 59,1 metų (svyravo nuo 21 metų iki 85 metų). Šių 3 tyrimų duomenimis, nuo 16,2 % iki 29,9 % pacientų buvo \geq 65 metų, o nuo 2,3 % iki 2,8 % buvo \geq 75 metų.

Faktorinės analizės tyrimas skiriant ertugliflozino ir sitagliptino papildomam gydymui kartu su metforminu

Iš viso 1 233 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, veikliuoju palyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozių, skiriamų kartu su 100 mg sitagliptino doze, veiksmingumą ir saugumą, lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai. Pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant monoterapiją metforminu ($\geq 1\ 500$ mg per parą), buvo atsitiktine tvarka priskirti vienai iš penkių tiriamųjų grupių su veikliuoju vaistiniu preparatu: skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes, 100 mg sitagliptino arba 100 mg sitagliptino derinį kartu su 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozėmis; šių vaistinių preparatų buvo skiriama kartą per parą pacientams kartu tęsiant ankstesnę gydymą metforminu (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Faktorinės analizės tyrimo, vertinusio ertugliflozino ir sitagliptino derinio poveikį, jų skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu bei lyginant su kiekvienu gydymo komponentu atskirai, rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozi- nas 5 mg	Ertugliflozi- nas 15 mg	Sitagliptinas 100 mg	Ertugliflozinas 5 mg + Sitagliptinas 100 mg	Ertugliflozinas 15 mg + Sitagliptinas 100 mg
HbA1c (%)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Pradinis (vidurkis)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Skirtumas nuo sitagliptino					
Ertugliflozinas 5 mg				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)
Ertugliflozinas 15 mg				-0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
(MK vidurkis [†] , 95 % PI)					
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Kūno svoris (kg)	N = 250	N = 248	N = 247	N = 243	N = 244
Pradinis (vidurkis)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Skirtumas nuo sitagliptino					
(MK vidurkis [†] , 95 % PI)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausių kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką, pradinį aGFG ir laiko priklausomybės nuo gydymo sąveiką.

[‡] p < 0,001 lyginant su palyginamąja grupe.

[§] p < 0,001 lyginant su atitinkamomis ertugliflozino ar sitagliptino dozėmis (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Ertugliflozino skyrimas papildomam gydymui kartu su metformino ir sitagliptino deriniu

Iš viso 463 pacientai, kuriems buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino ($\geq 1\ 500$ mg per parą) bei 100 mg sitagliptino dozės kartą per parą derinį, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, 26 savaičių trukmės, placebo kontroliuotame tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino veiksmingumą bei saugumą. Pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems paskirta 5 mg ertugliflozino dozė, 15 mg ertugliflozino dozė arba placebo kartą per parą, kartu tęsiant ankstesnę gydymą metformino bei sitagliptino deriniu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Papildomam gydymui paskirto ertugliflozino kartu su metformino ir sitagliptino deriniu tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg	Ertugliflozinas 15 mg	Placebas
HbA1c (%)	N = 156	N = 153	N = 153
Pradinis (vidurkis)	8,1	8,0	8,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Pacientai [N (%)], kuriems HbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Kūno svoris (kg)	N = 156	N = 153	N = 153
Pradinis (vidurkis)	87,6	86,6	86,5
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* N apima visus randomizuotus, gydytus pacientus, kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti pagal gydymą, laiką ir anksčiau skirtus gliukozės koncentraciją mažinančius vaistinius preparatus.

[‡] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

Gydymas ertugliflozino ir sitagliptino deriniu

Iš viso 291 pacientas, kuriam buvo nustatytas 2 tipo cukrinis diabetas ir kuriam glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant dietą bei fizinius pratimus, dalyvavo atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, daugiacentriame, placebo kontroliuotame, 26 savaičių trukmės tyrime; šio tyrimo tikslas buvo įvertinti ertugliflozino ir sitagliptino derinio veiksmingumą bei saugumą. Pacientai, kurie anksčiau nevartojo jokio gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančio gydymo, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta 5 mg ertugliflozino dozė arba 15 mg ertugliflozino dozė derinyje su sitagliptinu (100 mg dozė), arba vien placebo kartą per parą (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Ertugliflozino ir sitagliptino derinio tyrimo rezultatai po 26 savaičių*

	Ertugliflozinas 5 mg + Sitagliptinas	Ertugliflozinas 15 mg + Sitagliptinas	Placebas
HbA1c (%)	N = 98	N = 96	N = 96
Pradinis (vidurkis)	8,9	9,0	9,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Pacientai [n (%)], kuriems HbA1c < 7 %	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Kūno svoris (kg)	N = 98	N = 96	N = 97
Pradinis (vidurkis)	90,8	91,3	95,0
Pokytis nuo pradinės reikšmės (MK vidurkis [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Skirtumas nuo placebo (MK vidurkis [†] , 95 % PI)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* N apima visus pacientus, kuriems buvo skirta bent viena tiriamojo vaistinio preparato dozė ir kuriems žinomas bent vienas vertinamosios baigties rodmuo.

[†] Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidurkiai koreguoti, atsižvelgiant į tiesinį modelį, įskaitant gydymo, laiko bei laiko priklausomybės nuo gydymo sąveikos kintamuosius.

[‡] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu.

[§] p < 0,001 lyginant su placebo poveikiu (remiantis koreguotu šansų santykio palyginimu, gautu logistinės regresijos modelio metu priskiriant trūkstamas duomenų reikšmes).

Gliukozės koncentracija plazmoje nevalgius

Trijų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, skiriant ertugliflozino buvo nustatytas statistiškai reikšmingas GKPN rodmenis sumažėjimas. Skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes, pagal placebo poveikį koreguotasis GKPN rodmenis sumažėjimas buvo atitinkamai 1,92 mmol/l ir 2,44 mmol/l (skiriant monoterapiją), 1,48 mmol/l ir 2,12 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu) bei 1,40 mmol/l ir 1,74 mmol/l (skiriant papildomam gydymui kartu su metforminu ir sitagliptinu).

Skiriant ertugliflozino ir sitagliptino derinį, nustatytas reikšmingai didesnis GKPN rodmenis sumažėjimas, lyginant su vien sitagliptino arba vien ertugliflozino poveikiu, arba su placebo poveikiu. Skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes kartu su sitagliptinu, nustatytas didesnis GKPN rodmenis sumažėjimas nuo 0,46 mmol/l iki 0,65 mmol/l, lyginant su vien ertugliflozino poveikiu, arba nuo 1,02 mmol/l iki 1,28 mmol/l, lyginant su vien sitagliptino poveikiu. Pagal placebo poveikį koreguotasis GKPN rodmenis sumažėjimas skiriant 5 mg ar 15 mg ertugliflozino dozes kartu su sitagliptinu, buvo atitinkamai 2,16 mmol/l ir 2,56 mmol/l.

Veiksmingumas pacientams, kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo $\geq 10\%$

Tyrimo su pacientais, kuriems glikemija buvo nepakankamai kontroliuojama skiriant metformino ir kuriems pradinis HbA1c rodmuo buvo 7,5-11,0 %, duomenimis nustatyta, kad tame tiriamųjų asmenų pogrupyje, kurių pradinis HbA1c rodmuo buvo $\geq 10\%$, skiriant 5 mg arba 15 mg ertugliflozino derinį kartu su sitagliptinu, HbA1c rodmuo sumažėjo atitinkamai 2,35 % ir 2,66 %, lyginant su 2,10 %, 1,30 % ir 1,82 % sumažėjimu atitinkamai skiriant vien 5 mg ertugliflozino, vien 15 mg ertugliflozino ir vien sitagliptino.

Gliukozės koncentracija po valgio

Vartojant monoterapijai ir skiriant 5 mg bei 15 mg ertugliflozino dozes, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotasis gliukozės koncentracijos po valgio (GKPV) praėjus 2 valandoms rodmenis sumažėjimas 3,83 mmol/l ir 3,74 mmol/l.

Skiriant 5 mg arba 15 mg ertugliflozino kartu su sitagliptinu, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotasis GKPV po 2 valandų rodmenis sumažėjimas 3,46 mmol/l ir 3,87 mmol/l.

Kraujospūdis

26 savaičių trukmės gydymui skiriant 5 mg arba 15 mg ertugliflozino dozes kartu su 100 mg sitagliptino doze, nustatytas statistiškai reikšmingas sistolinio kraujospūdžio (SKS) sumažėjimas, lyginant su vien sitagliptino poveikiu (atitinkamai -2,8 mmHg ir -3,0 mmHg skiriant E5/S100 ir E15/S100) arba su placebo poveikiu (atitinkamai -4,4 mmHg ir -6,4 mmHg skiriant E5/S100 ir E15/S100). Be to, skiriant 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozes papildomam gydymui kartu su metforminu ir sitagliptinu, nustatytas statistiškai reikšmingas pagal placebo poveikį koreguotasis SKS sumažėjimas atitinkamai 2,9 mmHg ir 3,9 mmHg.

Pogrūpių analizė

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams vartojant ertugliflozino ir sitagliptino derinio, nustatytas HbA1c rodmenų pagerėjimas buvo panašus visuose pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal amžių, lytį, rasę ir 2 tipo cukriniu diabeto trukmę.

TECOS Širdies ir kraujagyslių saugumo tyrimas

TECOS buvo atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio ketintų gydyti pacientų populiacijos dydis buvo 14 671 pacientas; šių pacientų HbA1c rodmuo buvo nuo $\geq 6,5\%$ iki $8,0\%$, jie sirgo ŠK liga ir buvo gydomi sitagliptino (7 332) 100 mg per parą (arba 50 mg per parą, jeigu pradinis aGFG buvo ≥ 30 ml/min./1,73 m² ir < 50 ml/min./1,73 m²) doze arba placebo (7 339), kai abu šie tiriamieji vaistiniai preparatai buvo paskirti papildomai prie įprastinės priežiūros, vykdytos pagal regioninius HbA1c ir ŠK rizikos veiksnių kontrolės standartus. Pacientai, kurių aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m², į šį tyrimą nebuvo įtraukiami. Tiriamojame populiacijoje buvo įtraukti 2 004 75 metų ir vyresni pacientai bei 3 324 pacientai, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi (aGFG < 60 ml/min./1,73 m²).

Šio tyrimo metu bendrasis apskaičiuotas vidutinis (SN) HbA1c rodmenys skirtumas tarp vartojusiųjų sitagliptino ir placebo grupių buvo 0,29 % (0,01), 95 % PI (-0,32; -0,27); $p < 0,001$. Pagrindinė širdies ir kraujagyslių vertinamoji baigtis buvo sudėtinė, sudaryta iš mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto, nemirtino insulto ar hospitalizacijos dėl nestabilios krūtinės anginos pirmojo pasireiškimo. Antrinės širdies ir kraujagyslių vertinamosios baigtys buvo mirties dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirmasis pasireiškimas; pagrindinės vertinamosios baigties atskirų komponentų pirmasis pasireiškimas; mirtingumas dėl bet kokios priežasties; hospitalizacija dėl stazinio širdies nepakankamumo.

2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams po stebėsenos laikotarpio, kurio trukmės mediana buvo 3 metai, nustatyta, kad sitagliptinas, pridėtas prie įprastinės priežiūros, sunkių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos nepadidino, palyginus su įprastine priežiūra be sitagliptino (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių vertinamųjų baigčių ir svarbiausiųjų antrinių vertinamųjų baigčių dažniai

	Sitagliptinas 100 mg		Placebas		Rizikos santykis (95 % PI)	p reikš- mė†
	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*	N (%)	Dažnis per 100 paciento metų*		
Ketintų gydyti pacientų populiacijos analizė						
Pacientų skaičius	7 332		7 339			
Pagrindinė sudėtinė vertinamoji baigtis (mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas ar hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Antrinė sudėtinė vertinamoji baigtis (mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių, nemirtinas miokardo infarktas ar nemirtinas insultas)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Antrinės išeitys						
Mirtis dėl kardiovaskulinių priežasčių	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Visi miokardo infarktai (mirtini ir nemirtini)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Visi insultai (mirtini ir nemirtini)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Hospitalizacija dėl nestabilios krūtinės anginos	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Mirtis dėl bet kokios priežasties	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo‡	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Dažnis per 100 paciento metų apskaičiuotas taip: $100 \times$ (iš viso pacientų, patyrusių 1 ar daugiau reiškinių tinkamu stebėsenos laikotarpiu per visą paciento metų stebėsenos laikotarpį).

† Remiantis Cox modeliu, stratifikuojant pagal regioną. Sudėtinių vertinamųjų baigčių p reikšmės atitinka „neprastesnio“ poveikio vertinimą, kuriuo siekiama įrodyti, kad rizikos santykis yra mažesnis nei 1,3. Visų kitų vertinamųjų baigčių p reikšmės atitinka rizikos santykio skirtumų vertinimą.

‡ Hospitalizavimo dėl širdies nepakankamumo analizė buvo pakoreguota pagal prieš pradedant tyrimą buvusį širdies nepakankamumą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Steglujan tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant 2 tipo cukrinį diabetą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Steglujan

Nustatyta, kad Steglujan yra biologiškai ekvivalentiškas kartu vartojamoms atitinkamų dozių ertugliflozino ir sitagliptino tabletėms.

Skiriant Steglujan tablečių, labai riebaus maisto įtaka ertugliflozino ir sitagliptino farmakokinetikai yra panaši kaip ir vartojant atskirų veikliųjų medžiagų tablečių nustatytoji maisto įtaka. Steglujan vartojant valgio metu, ertugliflozino C_{max} rodmuo sumažėjo 29 %, reikšmingo ertugliflozino AUC_{inf} ar sitagliptino AUC_{inf} ir C_{max} rodmenų pokyčių nenustatyta.

Ertugliflozinas

Bendroji informacija

Farmakokinetinės ertugliflozino savybės sveikiems savanoriams asmenims ir 2 tipo diabetu sergantiems pacientams yra panašios. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatytos AUC ir C_{max} plazmoje vidutinės reikšmės buvo, atitinkamai, 398 ng·val./ml ir 81 ng/ml, skiriant 5 mg ertugliflozino dozę kartą per parą, bei, atitinkamai, 1 193 ng·val./ml ir 268 ng/ml, skiriant 15 mg ertugliflozino dozę kartą per parą. Ertugliflozino skiriant kartą per parą pusiausvyrinė apykaita pasiekama po 4-6 dienų. Ertugliflozinui nebūdinga nuo laiko priklausoma farmakokinetika, o skiriant kartotines dozes plazmoje jo susikaupia iki 10-40 %.

Absorbcija

Suvartojus per burną vienkartinę 5 mg ir 15 mg ertugliflozino dozę nevalgius, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro po 1 valandos nuo dozės vartojimo (T_{max} mediana). Ertugliflozino C_{max} ir AUC rodmenys plazmoje didėja proporcingai dozei, skiriant vienkartinės dozės nuo 0,5 mg iki 300 mg bei skiriant kartotines dozes nuo 1 mg iki 100 mg. Absolutusis geriamojo ertugliflozino biologinis prieinamumas, nustatytas skiriant 15 mg dozę, yra maždaug 100 %.

Ertugliflozino skiriant kartu su daug riebalų turinčiu ir labai kaloringu maistu bei lyginant su farmakokinetika nevalgius, ertugliflozino C_{max} rodmuo sumažėja 29 %, o T_{max} rodmuo pailgėja 1 valanda, tačiau tai neįtakoja AUC rodmens. Nustatytoji maisto įtaka ertugliflozino farmakokinetikai nėra laikoma kliniškai reikšminga, todėl ertugliflozino galima vartoti valgio metu arba nevalgius. III fazės klinikinių tyrimų metu ertugliflozino buvo skiriama neatsižvelgiant į maistą.

Ertugliflozinas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) nešiklių substratas.

Pasiskirstymas

Į veną suleidus vaistinio preparato dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nustatytas vidutinis ertugliflozino pasiskirstymo tūris buvo 86 litrai. Ertugliflozino prisijungimo prie plazmos baltymų rodiklis yra 93,6 % ir jis nepriklauso nuo ertugliflozino koncentracijos plazmoje. Prisijungimas prie plazmos baltymų pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, reikšmingai nepakinta. Ertugliflozino koncentracijų kraujyje ir plazmoje santykis yra 0,66.

Ertugliflozinas *in vitro* nėra organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporters – OAT1, OAT3*), organinių katijonų nešiklių (angl. *organic cation transporters – OCT1, OCT2*) arba organinius anijonus pernešančių polipeptidų (angl. *organic anion transporting polypeptides – OATP1B1, OATP1B3*) substratas.

Biotransformacija

Pagrindinis ertugliflozino klirensas yra jo metabolizmas. Svarbiausias ertugliflozino metabolizmo mechanizmas yra UGT1A9 ir UGT2B7 katalizuojama O-gliukuronizacija į du gliukuronidus, kurie yra farmakologiškai neaktyvūs, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. CYP fermentų katalizuojamas ertugliflozino metabolizmas (oksidacija) yra minimalus (12 %).

Eliminacija

Į veną suleidus 100 µg ertugliflozino dozę, vidutinis sisteminis klirensas iš plazmos buvo 11 l/val. Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, apskaičiuotas vidutinis pusinės eliminacijos laikas 2 diabetu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, buvo 17 valandų. Per burną paskyrus [¹⁴C]-ertugliflozino tirpalo sveikiems savanoriams asmenims, atitinkamai maždaug 41 % ir 50 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo buvo aptinkama išmatose ir šlapime. Tik 1,5 % paskirtosios dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su šlapimu ir 34 % dozės buvo pašalinama nepakitusio ertugliflozino pavidalu su išmatomis; greičiausiai tai susiję su gliukuronidų metabolitų ekskrecija su tulžimi ir vėlesne jų hidrolize iki pirminės medžiagos.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

I fazės klinikinės farmakologijos tyrimo su 2 tipo diabetu sergantais pacientais, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (nustatytas pagal aGFG), duomenimis, paskyrus vienkartinę 15 mg ertugliflozino dozę jo AUC rodmuo vidutiniškai padidėjo ≤ 1,7 karto, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių inkstų funkcija normali. Šis ertugliflozino AUC rodmens padidėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Kliniškai reikšmingų ertugliflozino C_{max} rodmens skirtumų tarp įvairių pacientų grupių su skirtinga inkstų funkcija nenustatyta. Gliukozės ekskrecijos su šlapimu per 24 valandas rodmuo mažėjo didėjant inkstų funkcijos sutrikimo sunkumui (žr. 4.4 skyrių). Ertugliflozino junginiais prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų funkcija, nepakito.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), ertugliflozino ekspozicijos padidėjimo nenustatyta. Ertugliflozino AUC rodmuo sumažėjo maždaug 13 %, o C_{max} rodmuo sumažėjo maždaug 21 %, lyginant su tiriamaisiais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Šis ertugliflozino ekspozicijos sumažėjimas nėra laikomas kliniškai reikšmingu. Neturima klinikinės patirties apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją (sunkus) kepenų funkcijos sutrikimas. Ertugliflozino junginiais prie plazmos baltymų pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakito.

Vaikų populiacija

Ertugliflozino tyrimų su vaikais neatlikta.

Amžiaus, kūno svorio, lyties ir rasės įtaka

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius, kūno svoris, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos ertugliflozino farmakokinetikai.

Sitagliptinas

Absorbicija

Sveikiems tiriamiesiems asmenims išgėrus vieną 100 mg dozę, jų organizmuose sitagliptinas buvo greitai absorbuotas, o didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max} mediana) susidarė po 1-4 valandų nuo dozės vartojimo. Vidutinis sitagliptino AUC rodmuo plazmoje buvo 8,52 µM•h, C_{max} – 950 nM. Absoliutusias sitagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 87 %. Kadangi labai riebus maistas kartu vartojamo sitagliptino farmakokinetikai įtakos neturėjo, Steglujan galima vartoti valgio metu arba nevalgus.

Sitagliptino AUC rodmuo plazmoje didėjo proporcingai dozei. C_{max} ir $C_{24val.}$ rodmenų proporcingumas dozei nebuvo nustatytas (C_{max} didėjo daugiau negu proporcingai dozei, $C_{24val.}$ – mažiau negu proporcingai dozei).

Pasiskirstymas

Sušvirkštus į veną vieną 100 mg sitagliptino dozę, sveikų tiriamųjų asmenų organizmuose vidutinis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai nusistovėjo pusiausvyrinė apykaita, yra maždaug 198 litrai. Sitagliptino dalis, kuri grįžtamai prisijungia prie plazmos baltymų, yra nedidelė (38 %).

Biotransformacija

Sitagliptino metabolizuojama nedaug, daugiausia jis pašalinamas su šlapimu nepakitusio pavidalo. Maždaug 79 % sitagliptino išsiskiria su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Išgėrus žymėto [^{14}C] sitagliptino dozę, maždaug 16 % radioaktyvumo buvo pašalinama kaip sitagliptino metabolitai. Buvo aptikti šešių metabolitų pėdsakai ir nesitikima, kad jie galėtų prisidėti prie sitagliptino sukeliama DPP-4 slopinamojo aktyvumo plazmoje. Tyrimai *in vitro* parodė, kad svarbiausias fermentas, atsakingas už ribotą sitagliptino metabolizmą, yra CYP3A4, taip pat dalyvaujant ir CYP2C8.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP izofermentų CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 bei 2B6 neslopina, o CYP3A4 ir CYP1A2 neindukuoja.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams asmenims išgėrus 100 mg žymėto [^{14}C]-sitagliptino dozę, maždaug 100 % radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (13 %) arba šlapimu (87 %) per savaitę nuo dozės vartojimo. Išgėrus 100 mg sitagliptino dozę, jo galutinės pusinės eliminacijos tariamasis laikotarpis ($t_{1/2}$) buvo maždaug 12,4 valandos. Vartojant kartotines dozes, sitagliptino organizme kaupiasi labai nedaug. Vaistinio preparato klirensas inkstuose buvo maždaug 350 ml/min.

Sitagliptinas šalinamas daugiausiai pro inkstus aktyvios sekrecijos į kanalėlius būdu. Sitagliptinas yra žmogaus organinių anijonų nešiklio-3 (angl. *human organic anion transporter-3*, *hOAT-3*), kuris galbūt dalyvauja ir sitagliptino išsiskyrimo pro inkstus, substratas. Klinikinė hOAT-3 dalyvavimo sitagliptino pernašoje reikšmė nenustatyta. Be to, sitagliptinas yra ir P-gp, taip pat galinčio dalyvauti sitagliptino šalinime pro inkstus, substratas. Vis dėlto P-gp inhibitorius ciklosporinas sitagliptino klirensu inkstuose nemažina. Sitagliptinas nėra nešiklių OCT2, OAT1 ar peptidų nešiklio PEPT1/2 substratas. *In vitro* tyrimų metu nustatyta, kad susidarius gydymui reikšmingai sitagliptino koncentracijai jis OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ar P-glikoproteino (iki $250 \mu M$) vykdomos pernašos neslopino. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas šiek tiek veikė digoksino koncentraciją plazmoje, o tai rodo, kad sitagliptinas galėtų būti silpnas P-gp inhibitorius.

Vaistų sąveika

Steglujan ir kitų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta; tačiau tokie tyrimai buvo atlikti su atskiromis veikliosiomis medžiagomis.

Ertugliflozino tyrimai in vitro

Tyrimų *in vitro* duomenimis, ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai neslopino ar nedeaktyvavo CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ar 3A4 fermentų, taip pat neindukavo CYP 1A2, 2B6 ar 3A4 fermentų. Ertugliflozinas ir ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* neslopino UGT 1A6, 1A9 ar 2B7 fermentų aktyvumo. Ertugliflozinas *in vitro* buvo silpnas UGT 1A1 ir 1A4 fermentų inhibitorius, esant didesnėms, visgi kliniškai nereikšmingoms, jo koncentracijoms. Ertugliflozino gliukuronidai šių izofermentų neveikė. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kuriuos eliminuoja išvardyti fermentai, farmakokinetiką.

Ertugliflozinas ar ertugliflozino gliukuronidai *in vitro* reikšmingai neslopina P-gp, OCT2, OAT1 ar OAT3 nešiklių arba OATP1B1 ir OATP1B3 pernešančių polipeptidų, kai susidaro kliniškai reikšmingos jų koncentracijos. Apibendrinant, nesitikima, kad ertugliflozinas galėtų veikti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šių nešiklių substratais, farmakokinetiką.

Sitagliptino tyrimai in vitro

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad sitagliptinas CYP450 izofermentų neslopina ir neindukuoja. Klinikinių tyrimų metu sitagliptinas reikšmingai nekeitė metformino, gliburido, simvastatino, rozigitazono, varfarino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikos ir tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C8 ar CYP2C9 bei OCT substratais yra nedidelis. Sitagliptinas gali *in vivo* silpnai slopinti P-gp.

Pernašos tyrimai *in vitro* parodė, kad sitagliptinas yra P-gp ir OAT3 substratas. *In vitro* sitagliptino pernašą, dalyvaujant OAT3, slopino probenecidas, tačiau manoma, kad kliniškai reikšmingos sąveikos rizika yra nedidelė. Vartojimas kartu su OAT3 inhibitoriais *in vivo* netirtas.

Ypatingos populiacijos

Sveikų tiriamųjų asmenų ar pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, organizmuose sitagliptino farmakokinetika iš esmės buvo panaši.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme metabolizmas, įskaitant vykdomą CYP3A4, sitagliptino klirensui turi tik nedidelę įtaką. Metabolizmas sitagliptino eliminacijai gali būti reikšmingesnis esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui arba galutinės stadijos inkstų ligai (GSIL).

Lyginant su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais, pacientų, kuriems GFG buvo nuo ≥ 45 ml/min. iki < 60 ml/min., organizmuose sitagliptino AUC plazmoje rodmuo padidėjo nedaug. Kadangi šių padidėjimų mastas yra kliniškai nereikšmingas, šiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo ≤ 9), sitagliptino dozės keisti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* rodmuo > 9), klinikinės gydymo patirties nėra. Vis dėlto nėra tikėtina, kad sunkus kepenų funkcijos sutrikimas galėtų įtakoti sitagliptino farmakokinetiką, nes daugiausiai vaistinio preparato pašalinama pro inkstus.

Senyvi asmenys

Dėl pacientų amžiaus dozės keisti nereikia. Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, sitagliptino farmakokinetikai amžius kliniškai reikšmingo poveikio nedarė. Senyvų (65-80 metų) asmenų kraujo plazmoje sitagliptino koncentracija buvo maždaug 19 % didesnė nei jaunesnių asmenų.

Vaikų populiacija

Sitagliptino tyrimų su vaikais neatlikta.

Kitų grupių pacientai

Dėl lyties, rasės ar kūno masės indekso (KMI) dozės keisti nereikia. Remiantis sudėtine I fazės farmakokinetikos tyrimų duomenų ir populiacijos farmakokinetikos duomenų, gautų I ir II fazės tyrimų metu, analize, minėti veiksniai kliniškai reikšmingo poveikio sitagliptino farmakokinetikai neturėjo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, ūminio toksinio poveikio, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ertugliflozinas

Bendras toksinis poveikis

Buvo atlikti geriamųjų kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, vaistinio preparato skiriant atitinkamai iki 13 savaičių, 26 savaičių ir 39 savaičių laikotarpiais. Toksinio poveikio požymiai, kurie vertinti kaip nepageidaujami, paprastai buvo stebimi susidarant tokioms vaistinio preparato ekspozicijoms, kurios buvo 77 kartus ar dar daugiau didesnės nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ) 15 mg per parą. Daugelis toksinio poveikio požymių atitiko farmakologinį vaistinio preparato poveikį ir buvo susiję su gliukozės praradimu su šlapimu; šie požymiai buvo sumažėję kūno svoris ir riebalinio kūno audinio kiekis, padidėjęs suėdamo maisto kiekis, viduriavimas, dehidracija, sumažėjęs gliukozės kiekis serume ir padidėję kiti serumo rodikliai, atspindintys sustiprėjusius baltymų metabolizmą, gliukoneogenezę bei elektrolitų pusiausvyros pokyčius, taip pat šlapimo pokyčiai, pavyzdžiui, poliurija, gliukozurija ir kalciurija. Mikroskopiniai pokyčiai, susiję su gliukozurija ir (arba) kalciurija, buvo pastebėti tik graužikams; šie pokyčiai buvo tokie: inkstų kanalėlių išsiplėtimas, antinksčių žievės glomerulinės zonos hipertrofija (žiurkėms) ir padidėjęs kaulų akytosios medžiagos kiekis (žiurkėms). Nebuvo nustatyta kitokio nepageidaujamo toksinio poveikio požymių, išskyrus vėmimą, šunims, kuriems susidarė 379 kartus didesnė ekspozicija nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos (pagal AUC), susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą.

Kancerogeniškumas

2 metų trukmės kancerogeninio poveikio pelėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 5 mg/kg, 15 mg/kg ir 40 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant iki 40 mg/kg per parą dozes (kurios atitinka 41 kartą didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos pagal AUC rodmenį, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą) su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų susidarymo nepastebėta. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrimo metu per burną į skrandį buvo skiriamos 1,5 mg/kg, 5 mg/kg ir 15 mg/kg per parą ertugliflozino dozės. Nustatyta tokių su ertugliflozino poveikiu susijusių navikų duomenų kaip padidėjęs gerybinės antinksčių medulinės feochromocitomos dažnis žiurkių patinams (skiriant 15 mg/kg per parą dozę). Šis poveikis buvo siejamas su angliavandenių malabsorbcija ir dėl to sutrikusia kalcio homeostaze; toks poveikis nėra vertinamas kaip žmonėms svarbi rizika. Dozė, kai dar nenustatoma navikų susidarymo (angl. *no-observed-effect level*, NOEL), buvo 5 mg/kg per parą (tai atitinka maždaug 16 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebimos neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicijos, susidarančios skiriant DRDŽ 15 mg per parą).

Mutageniškumas

Atlikus mikroorganizmų grįžtamųjų mutacijų, *in vitro* citogenetinius (žmogaus limfocitų) bei *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimus buvo nustatyta, kad ertugliflozinas neturėjo mutageninio ar klastogeninio poveikio pasireiškiant jo metaboliniam aktyvumui ar jam nepasireiškiant.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Toksinio poveikio žiurkių vislumui ir jų embrionų vystymuisi tyrimo metu žiurkių patinams bei patelėms buvo skirtos 5 mg/kg, 25 mg/kg ir 250 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės. Skiriant 250 mg/kg per parą dozę jokio poveikio gyvūnų vislumui nenustatyta (ši dozė atitiko maždaug 386 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima neprisijungusio vaistinio preparato ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį). Ertugliflozinas neigiamai neveikė žiurkių ir triušių jauniklių vystymosi rodmenų, kai vaistinio preparato ekspozicija patelėms buvo atitinkamai 239 kartus ir 1 069 kartus didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Skiriant žiurkių patelėms toksišką dozę (250 mg/kg per parą), nustatyti mažesni jų vaisių gyvybingumo rodikliai ir dažnesni vidaus organų apsigimimai; šiuo atveju ekspozicija patelėms buvo 510 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, nustatytas sumažėjęs postnatalinis jauniklių augimas bei vystymasis, kai žiurkėms nuo 6-os gestacijos dienos iki 21-os

laktacijos dienos buvo skiriamos ≥ 100 mg/kg kūno svorio per parą ertugliflozino dozės (jos atitiko 239 kartus didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį). Buvo stebimas abiejų lyčių jauniklių lytinio brendimo sulėtėjimas skiriant 250 mg/kg per parą dozę (ji atitiko 620 kartų didesnę ekspoziciją nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą, lyginant pagal AUC rodmenį).

Kai ertugliflozino buvo skiriama žiurkių jaunikliams postnataliniame laikotarpyje nuo 21-os dienos iki 90-os dienos (šis laikotarpis atitiko vėlyvąjį antrąjį ir trečiąjį žmogaus nėštumo trimestrą, kai vystosi inkstai), buvo nustatyti padidėję inkstų svoriai, prasiplėtę inksto geldelė ir kanalėliai bei inkstų kanalėlių mineralizacija, kai ekspozicija gyvūnams buvo 13 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant didžiausią rekomenduojamą 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Buvo pastebėtas poveikis kaulams (trumpesnis šlaunikaulio ilgis, padidėjęs kaulų aktyvios medžiagos kiekis šlaunikaulyje), o taip pat vėlesnis lytinis subrendimas, kai ekspozicija gyvūnams buvo 817 kartų didesnė nei žmonėms stebima ekspozicija, susidaranti skiriant DRDŽ 15 mg per parą dozę, lyginant pagal AUC rodmenį. Poveikiai inkstams ir kaulams nebuvo iki galo išnykę po 1 mėnesio trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato.

Sitagliptinas

Toksinis poveikis graužikų inkstams ir kepenims pasireiškė tada, kai sisteminė vaistinio preparato ekspozicija jų organizmuose buvo 58 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme. Nustatyta, kad toksinio poveikio nesukelianti ekspozicija graužikų organizmuose buvo 19 kartų didesnė už susidarančią žmogaus organizme. Žiurkėms, kurių organizmuose vaistinio preparato ekspozicija buvo 67 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme, buvo nustatyta priešakinių dantų pokyčiai. Remiantis 14 savaičių trukmės tyrimais su žiurkėmis, tokio poveikio nesukelianti ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme. Šių duomenų reikšmė žmogui nežinoma. Šunims, kurių organizmuose ekspozicija buvo maždaug 23 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme, atsirado laikinų su vaistinio preparato vartojimu susijusių fizinių simptomų; kai kurie iš jų rodo toksinį poveikį nervų sistemai, pvz., kvėpavimas prasižiojus, seilėtekis, vėmimas baltomis putomis, ataksija, drebulys, aktyvumo sumažėjimas ir (arba) kuprota laikysena. Be to, histologiniu tyrimu nustatyta labai lengva ar lengva skeleto raumenų degeneracija, kai sisteminė ekspozicija buvo maždaug 23 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme. Tokio pokyčio nesukelianti ekspozicija buvo 6 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme.

Ikiklinikinių tyrimų metu sitagliptino genotoksinio poveikio nepastebėta. Pelėms sitagliptinas kancerogeninio poveikio nesukėlė. Žiurkėms, kurių organizmuose sisteminė ekspozicija buvo 58 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme, dažniau atsirado kepenų adenomos ar karcinomos atvejų. Kadangi įrodyta, jog žiurkėms toksinis poveikis kepenims koreliuoja su kepenų naviko atsiradimu, todėl tikėtina, kad šis kepenų navikų atvejų padažnėjimas žiurkėms buvo antrinis dėl tokios didelės dozės sukiamo lėtinio toksinio poveikio kepenims. Nemanoma, kad pastebėti navikiniai pokyčiai galėtų būti svarbūs gydant žmogų, nes vaistinio preparato poveikio saugumo ribos yra didelės (šių pokyčių nesukelianti ekspozicija yra 19 kartų didesnė už susidarančią žmogaus organizme).

Nepageidaujamo poveikio žiurkių patelių ir patinėlių, kuriems sitagliptino buvo skirta prieš poravimąsi ir poravimosi metu, vaisingumui nepastebėta.

Tyrimų su žiurkėmis metu nepageidaujamo poveikio vystymuisi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu nepastebėta.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų metu vaikingų žiurkių, kurių organizmuose sisteminė ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme, vaisiams šiek tiek dažniau atsirado nuo vaistinio preparato poveikio priklausomų šonkaulių sklaidos trūkumų (nustatyti ne visi šonkauliai, hipoplastiški ar banguoti šonkauliai). Toksinis poveikis vaikingoms triušių patelėms pasireiškė tada, kai jų organizmuose ekspozicija buvo daugiau kaip 29 kartus didesnė už susidarančią žmogaus organizme. Kadangi vaistinio preparato poveikio saugumo ribos yra plačios, šie duomenys reikšmingos rizikos žmogaus reprodukcinei funkcijai nerodo. Laktacijos laikotarpiu į

žiurkių pieną išsiskiria reikšmingas sitagliptino kiekis (koncentracijos piene ir plazmoje santykis yra 4:1).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Natrio stearilfumaratas (E487)
Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas (E903)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinės plokštelės
Pakuotės, kuriose yra 14, 28, 30, 84, 90 arba 98 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse.
Pakuotės, kuriose yra 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės

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 plėvele dengtos tabletės

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. kovo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje. Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

STEGLUJAN 5 mg/100 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1266/001 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/002 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1266/003 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/004 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/005 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1266/006 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/013 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Steglujan 5 mg/100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

STEGLUJAN 5 mg/100 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglujan 5 mg/100 mg tabletės
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

STEGLUJAN 15 mg/100 mg IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių
30x1 plėvele dengtų tablečių
84 plėvele dengtos tabletės
90 plėvele dengtų tablečių
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1266/007 (14 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/008 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1266/009 (30 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/010 (30x1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/011 (84 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/18/1266/012 (90 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/18/1266/014 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Steglujan 15 mg/100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

STEGLUJAN 15 mg/100 mg LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Steglujan 15 mg/100 mg tabletės
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės
ertugliflozinas, sitagliptinas (*ertugliflozinum/sitagliptinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Steglujan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Steglujan
3. Kaip vartoti Steglujan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Steglujan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Steglujan ir kam jis vartojamas

Kas yra Steglujan

Steglujan sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų – ertugliflozino ir sitagliptino.

- Ertugliflozinas priklauso vaistų, kurie vadinami natrio ir gliukozės nešiklio-2 (angl. *sodium glucose co-transporter-2, SGLT2*) inhibitoriais, grupei.
- Sitagliptinas priklauso vaistų, kurie vadinami DPP-4 (dipeptidilpeptidazės-4) inhibitoriais, grupei.

Kam Steglujan vartojamas

- Steglujan sumažina cukraus kiekį kraujyje suaugusiems pacientams (18 metų ir vyresniems), kurie serga 2 tipo diabetu.
- Steglujan galima vartoti vietoje atskirų ertugliflozino ir sitagliptino tablečių.
- Steglujan galima vartoti vieną arba kartu su kai kuriais kitais cukraus kiekį kraujyje mažinančiais vaistais.
- Steglujan vartojimo metu reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Kaip Steglujan veikia

- Ertugliflozinas veikia blokuodamas SGLT2 baltymą inkstuose. Dėl to cukrus iš kraujo yra pašalinamas su šlapimu.
- Sitagliptinas padeda padidinti po valgio pagaminamo insulino kiekį. Jis taip pat mažina Jūsų organizme gaminamo cukraus kiekį.

Kas yra 2 tipo diabetas?

2 tipo diabetas yra tokia būklė, kai organizme gaminama nepakankamai insulino arba organizme gaminamas insulinas veikia ne taip gerai, kaip turėtų. Organizme taip pat gali gamintis per daug cukraus. Kai taip atsitinka, cukrus (gliukozė) kaupiasi kraujyje. Tai gali lemti tokius sunkius sveikatos sutrikimus, pavyzdžiui: širdies ligą, inkstų ligą, aklumą ir sutrikusią kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Steglujan

Steglujan vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ertugliflozinui ar sitagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Steglujan ir šio vaisto vartojimo metu, jeigu:

- Jums yra inkstų problemų;
- Jums yra ar anksčiau buvo mieliagrybių sukelta makšties ar varpos infekcija;
- Jums kada nors anksčiau buvo sunki širdies liga arba sirgote insultu;
- sergate ar anksčiau sirgote kasos liga (pavyzdžiui, pankreatitu);
- sergate 1 tipo diabetu. Steglujan negalima vartoti šiai ligai gydyti;
- vartojate kitų vaistų nuo diabeto; vartojant tam tikrų vaistų yra didesnė tikimybė sumažėti cukraus kiekiui Jūsų kraujyje;
- Jums gali būti padidėjusi dehidratacijos rizika (pavyzdžiui, jeigu vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų [diuretikų] ar kraujospūdį mažinančių vaistų arba jeigu esate vyresni kaip 65 metų). Pasitarkite dėl būdų, kaip galėtumėte išvengti dehidratacijos;
- Jums yra ar anksčiau buvo tulžies akmenų, priklausomybė nuo alkoholio ar labai didelis trigliceridų (tam tikros rūšies riebalų) kiekis kraujyje. Šie susirgimai gali padidinti tikimybę susirgti pankreatitu (žr. 4 skyrių);
- Jums greitai mažėja kūno svoris, pasireiškia pykinimas ar vėmimas, pilvo skausmas, labai stiprus troškulys, greitas ir gilus kvėpavimas, sumišimas, neįprastas mieguistumas ar nuovargis, salsvas iškvepiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas; visais šiais atvejais nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę. Šie simptomai gali būti vadinamosios „diabetinės ketoacidozės“ požymiais – tai diabetu sergantiesiems galinti pasireikšti būklė, atsirandanti dėl padidėjusio „ketoninių kūnų“ kiekio šlapime ar kraujyje (šiuos pokyčius galima nustatyti atlikus tyrimus). Diabetinės ketoacidozės atsiradimo rizika gali padidėti ilgai badaujant, be saiko vartojant alkoholio, pasireiškus skysčių trūkumui, staiga sumažinus insulino dozę arba padidėjus insulino poreikiui dėl atliekamos didelės apimties chirurginės operacijos ar sunkios ligos;
- anksčiau Jums buvo atlikta apatinės galūnės amputacija.

Svarbu reguliariai tikrinti savo pėdas ir laikytis visų kitų sveikatos priežiūros specialisto pateiktų pėdų priežiūros bei pakankamo skysčių vartojimo patarimų. Turėtumėte nedelsdami pranešti gydytojui, jeigu pastebėtumėte pėdų odos žaizdų ar spalvos pokyčių arba jeigu Jums pasireikštų bet koks pėdų jautrumas ar skausmas. Kai kurių tyrimų duomenys rodo, kad ertugliflozino vartojimas galėjo prisidėti prie dažnesnių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų pasireiškimo.

Pastebėta, kad kai kuriems sitagliptino vartojusiems pacientams pasireiškė kasos uždegimo (pankreatito) atvejų (žr. 4 skyrių).

Kai šio vaisto vartojama derinyje su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (pasireikšti hipoglikemija). Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamą insulino ar kitų vaistų dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gliukozės kiekis šlapime

Dėl Steglujan veikimo mechanizmo, vartojant šio vaisto Jūsų šlapimo tyrimuose bus aptinkama cukraus (gliukozės).

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Nėra žinoma, ar šis vaistas yra saugus ir veiksmingas, jo vartojant vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Steglujan

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu, kad pasakytumėte gydytojui:

- jeigu vartojate vaistų, kurie didina šlapimo išsiskyrimą (diuretikų);
- jeigu vartojate kitų cukraus kiekį Jūsų kraujyje mažinančių vaistų, pavyzdžiui, insulino ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančius vaistus;
- jeigu vartojate digoksino (tai vaistas, skiriamas nereguliariam širdies plakimui ir kitiems širdies veiklos sutrikimams gydyti). Kol vartosite kartu su Steglujan, gali reikėti tikrinti digoksino koncentraciją Jūsų kraujyje.

Jeigu Jums tinka bet kuri iš anksčiau nurodytų sąlygų (arba dėl ko nors abejojate), pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėra žinoma, ar Steglujan vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Šio vaisto negalima vartoti nėštumo metu.

Nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Jeigu vartojate Steglujan, pasitarkite su gydytoju dėl geriausio kūdikio žindymo būdo. Šio vaisto negalima vartoti žindymo laikotarpiu arba tuomet, jeigu planuojate žindyti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Tačiau vartojant sitagliptino buvo nustatyta galvos svaigimo ir mieguistumo atvejų, o tai gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite jokių įrenginių ar mechanizmų, jeigu Steglujan vartojimo metu jaučiate galvos svaigimą.

Šio vaisto vartojant kartu su insulinu ar insulino išsiskyrimą iš kasos skatinančiais vaistiniais preparatais, gali per daug sumažėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje (pasireikšti hipoglikemija) ir dėl to atsirasti tokių simptomų kaip drebulys, prakaitavimas ar sutrikusi rega; visa tai gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

3. Kaip vartoti Steglujan

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

- Rekomenduojama Steglujan dozė yra viena tabletė kartą per parą.
- Jums paskirta Steglujan dozė priklausys nuo Jūsų būklės ir nuo to, kokio ertugliflozino ir sitagliptino kiekio reikės norint kontroliuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje.
- Gydytojas Jums paskirs reikiamą vaisto dozę. Nekeiskite vaisto dozės, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Kaip vartoti šio vaisto

- Nurykite tabletes; jeigu Jums yra sutrikęs rijimas, tabletes galite sulaužyti ar susmulkinti.
- Vartokite vieną tabletę kasdien rytais. Stenkitės vaisto vartoti tuo pačiu dienos metu; tai padės nepamiršti vaisto vartojimo.
- Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius.
- Vartojant Steglujan reikia ir toliau laikytis dietos bei fiziškai mankštintis.

Ką daryti pavartojus per didelę Steglujan dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Steglujan dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Steglujan

Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai kuo greičiau prisiminę. Vis dėlto, jeigu jau arti kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite ir toliau vaisto vartokite įprastai.

Negalima vartoti dvigubos dozės (dviejų dozių tą pačią dieną) norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Steglujan

Nenutraukite šio vaisto vartojimo, prieš tai nepasitarę su gydytoju. Jeigu nustosite vartoti šį vaistą, cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali padidėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite Steglujan vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių:

- stiprus nepraeinantis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, lydymas pykinimo ar vėmimo arba pasireiškiantis be šių simptomų, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai;
- sunki alerginė reakcija (jos dažnis nežinomas), įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, pūsleles ant odos ar odos lupimąsi bei veido, lūpų, liežuvio ir gerklės patinimą, kuris gali pasunkinti kvėpavimą arba rijimą. Gydytojas gali Jums paskirti vaistų alerginei reakcijai gydyti ir kitų vaistų nuo cukrinio diabeto.

Jeigu pastebėtumėte bet kurį iš anksčiau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių.

Diabetinė ketoacidozė (reta būklė, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

Toliau nurodyti diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. poskyrį „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“):

- padidėjęs „ketoninių kūnų“ kiekis šlapime ar kraujyje;
- greitai mažėjantis kūno svoris;
- pykinimas ar vėmimas;
- pilvo skausmas;
- labai stiprus troškulys;
- greitas ir gilus kvėpavimas;
- sumišimas;
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis;
- salsvas iškvėpiamo oro kvapas, salsvas ar metalo skonio pojūtis burnoje arba pasikeitęs Jūsų šlapimo ar prakaito kvapas.

Šių požymių gali pasireikšti nepriklausomai nuo gliukozės koncentracijos kraujyje. Gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą Steglujan.

Jeigu pastebėtumėte bet kurį anksčiau nurodytą šalutinį poveikį, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba į artimiausią ligoninę.

Kiek galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėtumėte toliau nurodytus šalutinius reiškinius.

Dehidratacija (per didelis skysčių netekimas organizme; dažnas reiškinys, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų)

Dehidratacijos simptomai yra tokie:

- burnos sausmė;
- galvos svaigimo, svaigulio ar silpnumo pojūtis, ypač stojantis;
- alpimas.

Jums gali dažniau pasireikšti dehidratacija, jeigu:

- Jums yra inkstų problemų;
- vartojate šlapimo išsiskyrimą didinančių vaistų (diuretikų) ar kraujospūdį mažinančių vaistų;
- esate 65 metų ar vyresni.

Sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija; dažnas reiškinys)

Gydytojas Jums pasakys, kaip gydyti sumažėjusį cukraus kiekį kraujyje ir ką reikia daryti, jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų ar požymių. Gydytojas gali sumažinti Jūsų vartojamų insulino ar kitų vaistų nuo diabeto dozes.

Sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomai ir požymiai gali būti tokie:

- galvos skausmas;
- mieguistumas;
- dirglumas;
- alkio pojūtis;
- galvos svaigimas;
- sumišimas;
- prakaitavimas;
- nervingumo pojūtis;
- silpnumo pojūtis;
- padidėjęs širdies susitraukimų dažnis.

Jeigu pastebėtumėte kurį nors iš anksčiau nurodytų šalutinių reiškinių, kaip galėdami greičiau kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni

- mieliagybių sukelta makšties infekcija (pienligė);
- sumažėjęs cukraus kiekis kraujyje.

Dažni

- mieliagybių sukelta varpos infekcija;
- pakitęs šlapinimasis, įskaitant nenugalimą norą dažniau šlapintis, padidėjusį išskiriamo šlapimo kiekį ar šlapinimąsi naktimis;
- troškulys;
- makšties niežėjimas;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį urėjos kiekį Jūsų kraujyje;
- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį bendrojo ar „blogojo“ cholesterolio (vadinamojo MTL rodmenys – tam tikrų riebalų kraujyje) kiekį,

- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusį raudonųjų kraujo ląstelių (vadinamojo hemoglobino) kiekį Jūsų organizme;
- vidurių užkietėjimas;
- pilvo pūtimas;
- plaštakų ar kojų patinimas;
- gripas;
- galvos skausmas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- nosies užgulimas ar sloga ir gerklės skausmas;
- osteoartritas;
- rankos ar kojos skausmas;
- pykinimas ar vėmimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- kraujo tyrimų rodmenys gali rodyti pakitusią inkstų funkciją (pavyzdžiui, pakitusį kreatinino kiekį);
- skausmingas šlapinimasis;
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- mieguistumas;
- burnos džiūvimas;
- svaigulys;
- niežėjimas.

Reti

- sumažėjęs trombocitų skaičius.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- sutrikusi inkstų veikla (dėl ko kartais prireikia atlikti dializės procedūras);
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas;
- nugaros skausmas;
- intersticinė plaučių liga;
- pūslinis pemfigoidas (tam tikro tipo odos pūslių susidarymas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Steglujan

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir išorinės dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė yra pažeista arba yra klastojimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Steglujan sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra ertugliflozinas ir sitagliptinas.
 - Kiekvienoje Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu).
 - Kiekvienoje Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 15 mg ertugliflozino (ertugliflozino L-piroglutamato rūgšties pavidalu) ir 100 mg sitagliptino (sitagliptino fosfato monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė (E460), bevandenis kalcio-vandenilio fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska, natrio stearilfumaratas (E487), magnio stearatas (E470b).
 - Tabletės plėvelė: hipomeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), karnaubo vaškas (E903).

Steglujan išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Steglujan 5 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rusvai gelsvos spalvos, 12,0 x 7,4 mm dydžio, migdolo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „554“, o kita pusė yra lygi.
- Steglujan 15 mg/100 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rudos spalvos, 12,0 x 7,4 mm dydžio, migdolo formos plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „555“, o kita pusė yra lygi.

Steglujan tiekiamas Aliuminio/PVC/PA/Aliuminio lizdinėse plokštelėse. Pakuotėje yra 14, 28, 30, 84,90 ar 98 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse arba 30x1 plėvele dengtų tablečių perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) ertugliflozino ir sitagliptino derinio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Vykstančio ertugliflozino klinikinio tyrimo tarpiniai rezultatai rodo, kad šio vaistinio preparato pridėjus prie standartinio gydymo 2 tipo diabetu sergantiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota kraujagyslių liga, nustatyta maždaug 1,2-1,6 karto padidėjusi rizika pasireikšti apatinių galūnių amputacijos atvejams ertugliflozino vartojusiems pacientams. Vartojant ertugliflozino padidėjusią amputacijų riziką taip pat pagrindžia išsamūs apibendrinti saugumo duomenys. Šiuo metu PCS pateikiama informacija „ilgalaikiuose klinikiniuose kito SGLT2 inhibitoriaus tyrimuose buvo pastebėta padažnėjusių apatinių galūnių amputacijos (pirmiausia pirštų) atvejų“ yra nepakankama. Todėl nepriimtina laukti galutinių MK-8835-004/B1521021 tyrimo rezultatų, kuriuos ketinama pateikti 2020 metais. Taigi, reikia patikslinti PCS 4.4 skyriuje pateikiamą informaciją apie apatinių galūnių amputacijų atvejus bei atitinkamai atnaujinti pakuotės lapelį.

CHMP pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl ertugliflozino ir sitagliptino derinio, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ertugliflozino ir sitagliptino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.