

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes
Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) (*ertugliflozinum*) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā) (*sitagliptinum*).

Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) (*ertugliflozinum*) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā) (*sitagliptinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Bēšas, 12,0 x 7,4 mm,mandeļveida apvalkotās tabletes ar iespaidumu “554” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes

Brūnas, 12,0 x 7,4 mm,mandeļveida apvalkotās tabletes ar iespaidumu “555” vienā pusē un gludas otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Steglujan indicēts pieaugušajiem no 18 gadu vecuma ar 2. tipa cukura diabētu papildus diētai un fiziskām aktivitātēm glikēmijas kontroles uzlabošanai:

- ja metformīns un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājums (SU) un viena no Steglujan sastāvdaļām nenodrošina atbilstošu glikēmijas kontroli;
- pacientiem, kuri jau tiek ārstēti ar ertugliflozīnu un sitagliptīnu atsevišķu tablešu veidā.

(Pētījumu rezultātus par kombinācijām un iedarbību uz glikēmijas kontroli skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā sākumdeva ir 5 mg ertugliflozīna/100 mg sitagliptīna vienreiz dienā. Pacienti, kuri panes sākumdevu, devu drīkst palielināt līdz 15 mg ertugliflozīna/100 mg sitagliptīna vienreiz dienā, ja nepieciešama papildu glikēmijas kontrole.

Ar ertugliflozīnu ārstētiem pacientiem, kuriem terapiju nomaina uz Steglujan, ertugliflozīna devu var saglabāt.

Ja Steglujan lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai samazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4., 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar šķidruma zudumu pirms Steglujan lietošanas ieteicams koriģēt šo stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja aizmirst lietot vienu šo zāļu devu, pacientam tā jālieto, tiklīdz viņš par to atceras. Pacienti nedrīkst vienā dienā lietot divas Steglujan devas.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pirms Steglujan lietošanas sākuma un periodiski pēc tam ieteicams izvērtēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Šīs zāles nav ieteicams sākt lietot pacientiem, kuriem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (aGFĀ) ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl vērtība ir mazāka par 60 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl vērtība pastāvīgi ir mazāka par 45 ml/min, Steglujan lietošana jāpārtrauc.

Ertugliflozīna un sitagliptīna fiksētu devu kombināciju nedrīkst lietot pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību galējā stadijā (ESRD; *end-stage renal disease*), vai pacienti, kuriem tiek veikta dialīze. Nav paredzams, ka ertugliflozīns šiem pacientiem varētu būt efektīvs.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Steglujan deva nav jāpielāgo. Steglujan nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un to neiesaka lietot šādiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadus veci)

Steglujan devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu, netiek ieteikta. Gados veciem pacientiem ir lielāka pavājinātas nieru darbības iespējamība. Tā kā pēc ertugliflozīna lietošanas uzsākšanas var rasties nieru darbības traucējumi un zināms, ka sitagliptīns nozīmīgā daudzumā izdalās caur nierēm, gados vecākiem cilvēkiem biežāk jāvērtē nieru darbība. Jāņem vērā nieru darbības rādītāji un šķidruma zuduma risks (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Pieredze par Steglujan lietošanu ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežota.

Pediātriskā populācija

Steglujan drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Steglujan jālieto iekšķīgi vienreiz dienā, no rīta, kopā ar ēdienu vai neatkarīgi no ēdienreizēm. Rīšanas grūtību gadījumā tableti drīkst salauzt vai sasmalcināt, jo tā ir tūlītējas iedarbības zāļu forma.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīgi

Steglujan nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu.

Akūts pankreatīts

Dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoru lietošanu saista ar akūta pankreatīta rašanās risku. Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem: ilgstošas stipras vēdersāpes. Pēc sitagliptīna terapijas pārtraukšanas (ar atbalstošu terapiju vai bez tās) novērota pankreatīta izžušana, taču ziņots arī par ļoti retiem nekrotizējoša vai hemorāģiska pankreatīta un/vai nāves gadījumiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Steglujan un citu iespējamo aizdomās turēto zāļu lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze, Steglujan lietošanu nedrīkst atsākt. Attiecībā uz pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts, jāievēro piesardzība.

Hipotensija/ šķidruma zudums

Ertugliflozīns izraisa osmotisku diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidruma zudumu, tādēļ pēc tam, kad sāka Steglujan lietošana, var rasties simptomātiska hipotensija (skatīt 4.8. apakšpunktu), it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ mazāks par 60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl vērtība ir mazāka par 60 ml/min, gados vecākiem cilvēkiem (≥65 gadi), pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, vai pacientiem, kuri lieto antihipertensīvos līdzekļus un kuriem anamnēzē ir hipotensija. Pirms tiek sāka Steglujan lietošana, jānovērtē un, ja nepieciešams, jākorrigē šķidruma statuss. Pēc terapijas uzsākšanas jāraugās, vai nerodas attiecīgas pazīmes un simptomi.

Ertugliflozīns tam piemītošā darbības mehānisma dēļ ierosina osmotisku diurēzi, paaugstina kreatinīna koncentrāciju serumā un samazina aGFĀ. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kreatinīna koncentrācijas serumā pieaugums un aGFĀ samazinājums bija izteiktāks (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientiem, kuri lieto Steglujan, ir slimības, kuru dēļ iespējams šķidruma zudums (piemēram, kuņģa-zarnu trakta slimība), ieteicams rūpīgi uzraudzīt šķidruma statusu (piemēram, veicot fiziskus izmeklējumus, mērot asinsspiedienu un veicot laboratoriskas pārbaudes, tai skaitā nosakot hematokrīta vērtību) un elektrolītu līmeni. Līdz šķidruma zuduma koriģēšanai ieteicams uz laiku pārtraukt terapiju ar Steglujan.

Diabētiskā ketoacidoze

Klīniskajos pētījumos un pēc zāļu reģistrācijas ziņots par retiem DKA gadījumiem, tai skaitā par dzīvībai bīstamiem gadījumiem un gadījumiem ar letālu iznākumu, kas radušies pacientiem, kuri lietojuši nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*) inhibitorus, un par tādiem gadījumiem ziņots arī ertugliflozīna klīniskajos pētījumos. Vairākos gadījumos šāds stāvoklis izpaudās atipiski, ar tikai mēreni paaugstinātu glikozes koncentrāciju asinīs zem 14 mmol/l (250 mg/dl). Nav zināms, vai lielāka DKA iespējamība ir tad, ja lieto lielākas ertugliflozīna devas.

Diabētiskās ketoacidozes risks jāņem vērā nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, anoreksijas, sāpju vēderā, pārmērīgi stipru slāpju, apgrūtinātas elpošanas, apmulsuma, neparasta noguruma vai miegainības, gadījumā. Ja pacientiem rodas šādi simptomi, nekavējoties jāpārbauda, vai nav ketoacidozes, neatkarīgi no glikozes koncentrācijas asinīs.

Ja ir aizdomas par DKA vai tā tiek diagnosticēta, Steglujan lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Šo zāļu lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuri ir hospitalizēti saistībā ar apjomīgām ķirurģiskām procedūrām vai akūtu būtisku saslimšanu dēļ. Abos gadījumos Steglujan lietošanu drīkst atsākt, tiklīdz pacienta stāvoklis stabilizēties.

Pirms tiek sākota Steglujan lietošana, jāizvērtē, vai pacienta anamnēzē nav faktoru, kas varētu radīt noslieci uz ketoacidozi.

Pie pacientiem, kuriem varētu būt lielāks DKA risks, pieder pacienti ar zemām bēta šūnu funkcionālajām rezervēm (piemēram, pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir zems C peptīda līmenis vai latents autoimūns diabēts pieaugušā vecumā (*latent autoimmune diabetes in adults*, LADA), vai pacienti, kuriem anamnēzē ir pankreatīts), pacienti ar tādām slimībām, kuru rezultātā tiek ierobežota barības uzņemšana vai rodas smaga dehidratācija, pacienti, kuriem ir samazinātas insulīna devas, kā arī pacienti, kuriem akūtas saslimšanas, ķirurģiskas operācijas vai alkohola lietošanas dēļ ir nepieciešams lielāks insulīna daudzums. SGLT2 inhibitori šādiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Pacientiem, kuriem iepriekš SGLT2 inhibitora lietošanas laikā bijusi DKA, terapiju ar SGLT2 inhibitoriem nav ieteicams atsākt, ja vien netiek identificēts un koriģēts cits pārlicinošs veicinošais faktors.

Steglujan drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, nav pierādīta, un Steglujan nedrīkst lietot 1. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai. Ierobežoti dati no klīniskajiem pētījumiem liecina, ka, lietojot SGLT2 inhibitorus pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu, bieži rodas DKA.

Apakšējo ekstremitāšu amputācija

Vēl arvien notiekošā klīniskā pētījumā par ertugliflozīna pievienošanu esošajai terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību anamnēzē, ertugliflozīna grupā novērots 1,2-1,6 reizes lielāks apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaits. Ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru arī novērots lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu skaits. Tā kā šis parādības mehānisms nav noskaidrots, amputācijas riska faktori, izņemot vispārējos riska faktorus, nav zināmi.

Pirms sākt ertugliflozīna/sitagliptīna lietošanu, apsveriet tos faktorus pacienta anamnēzē, kas var palielināt amputācijas risku. Piesardzības nolūkā jāapsver rūpīga tādu pacientu novērošana, kuriem ir lielāks amputācijas risks, un pacienti jākonsultē par regulāras profilaktiskas pēdu aprūpes un adekvātas hidratācijas nozīmi. Pacientiem ar sarežģījumiem, kas var rasties pirms amputācijas, piemēram, apakšējās ekstremitātes ādas čūlu, infekciju, osteomielītu vai gangrēnu, var apsvērt arī ertugliflozīna/sitagliptīna lietošanas pārtraukšanu.

Nieru darbības traucējumi

Ertugliflozīna efektivitāte ir atkarīga no nieru darbības, un pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem efektivitāte ir samazināta, bet pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tās varētu nebūt vispār (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Steglujan nedrīkst sākt lietot pacientiem, kuriem aGFĀ ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl vērtība ir mazāka par 60 ml/min. Steglujan lietošana jāpārtrauc, ja aGFĀ pastāvīgi ir mazāks par 45 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl vērtība pastāvīgi ir mazāka par 45 ml/min, jo tādā gadījumā samazinās šo zāļu efektivitāte.

Ieteicams veikt nieru darbības pārbaudes pēc šādas shēmas:

- pirms tiek sākota Steglujan lietošana un periodiski ārstēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- biežāk pacientiem, kuriem aGFĀ ir mazāks par 60 ml/min/1,73 m² vai kuriem CrCl ir mazāks par 60 ml/min.

Hipoglikēmija, ja vienlaicīgi lieto insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošus līdzekļus

Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, kuri, kā zināms, izraisa hipoglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lietojot sitagliptīnu kombinācijā ar

insulīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, ir novērota hipoglikēmija. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Steglujan, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas

Ertugliflozīns palielina dzimumorgānu sēnīšu infekciju risku. Pētījumos ar SGLT2 inhibitoriem lielāka dzimumorgānu sēnīšu infekciju rašanās iespējamība bija pacientiem, kuriem anamnēzē bija dzimumorgānu sēnīšu infekcijas, un vīriešiem, kuriem nebija veikta apgrauzīšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti atbilstoši jānovēro un jāārstē.

Urīnceļu infekcija

Glikozes izvadīšana ar urīnu var būt saistīta ar palielinātu urīnceļu infekciju risku. Urīnceļu infekciju biežums ertugliflozīna 5 mg un 15 mg grupās (4,0% un 4,1%) nebija izteikti atšķirīgs no placebo grupas (3,9%). Lielākā daļa šo notikumu bija viegli vai vidēji smagi, un netika ziņots par nopietniem gadījumiem. Ertugliflozīna lietošanas pārtraukšana uz laiku ir jāapsver, ārstējot pielonefritu vai urosepsi.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Pēc zāļu reģistrācijas ir ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām ar sitagliptīnu ārstētiem pacientiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pie šādām reakcijām pieder anafilakse, angioedēma un eksfoliatīvi ādas stāvokļi, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms. Šādas reakcijas parādījās pirmo 3 mēnešu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas, un dažos ziņojumos minēts, ka tās radušās pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Ja ir aizdomas par paaugstinātas jutības reakciju, Steglujan lietošana jāpārtrauc. Jāvērtē arī citi iespējamie cēloņi un jāsāk izmantot cita terapija diabēta ārstēšanai.

Bullozais pemfigoīds

Ir bijuši pēcreģistrācijas ziņojumi par bullozo pemfigoīdu pacientiem, kuri lieto DPP-4 inhibitorus, ieskaitot sitagliptīnu. Ja ir aizdomas par bullozo pemfigoīdu, Steglujan lietošana jāpārtrauc.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem var būt palielināts šķidrums zuduma risks. 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu, bija lielāka ar šķidrums zudumu saistītu blakusparādību sastopamība nekā jaunākiem pacientiem. Steglujan paredzama samazināta efektivitāte gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

Pieredze *New York Heart Association* (NYHA) I–II funkcionālās klases sirds mazspējas gadījumā ir ierobežota, un nav klīnisko pētījumu pieredzes ar Steglujan pacientiem ar NYHA III–IV funkcionālās klases sirds mazspēju.

Laboratorijā veiktās urīna analīzes

Ņemot vērā ertugliflozīna darbības mehānismu, pacientiem, kuri lieto Steglujan, tiks konstatēta glikoze urīnā. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

Mijiedarbība ar 1,5 anhidroglucitola (1,5 AG) testu

Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai nav ieteicams izmantot 1,5 AG testu, jo pacientiem, kuri lieto SGLT2 inhibitorus, 1,5 AG mērījumi ir neuzticami. Glikēmijas kontroles uzraudzīšanai jāizmanto citas metodes.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskie zāļu mijiedarbības pētījumi ar Steglujan nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar katru no Steglujan aktīvajām vielām ertugliflozīnu un sitagliptīnu atsevišķi.

Ertugliflozīns

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Diurētiskie līdzekļi

Ertugliflozīns var pastiprināt diurētisko līdzekļu diurētisko iedarbību un palielināt dehidratācijas un hipotensijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi

Insulīns un insulīna sekrēciju veicinošie līdzekļi, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, izraisa hipoglikēmiju. Ja ertugliflozīnu lieto kombinācijā ar insulīnu un/vai insulīna sekrēciju veicinošiem līdzekļiem, tas var palielināt hipoglikēmijas risku. Tādēļ, lietojot kombinācijā ar Steglujan, var būt nepieciešama mazāka insulīna vai insulīna sekrēciju veicinošā līdzekļa deva, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku

Ertugliflozīna primārais klīrensa mehānisms ir metabolisms, ko nodrošina UGT1A9 un UGT2B7.

Ar veselām personām veikti mijiedarbības pētījumi, kuros izmantots vienas devas plānojums, liecina, ka ertugliflozīna farmakokinētiku neizmaina sitagliptīns, metformīns, glimepirīds un simvastatīns.

Lietojot vairākas rifampīna (UGT un CYP induktora) devas, ertugliflozīna AUC un C_{max} samazinās attiecīgi par 39% un 15%. Šādu kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu, tāpēc devas koriģēšana netiek ieteikta. Klīniski nozīmīga ietekme, lietojot kopā ar citiem induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu), nav paredzama.

UGT inhibitoru ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku nav pētīta klīniski, bet potenciāla ertugliflozīna darbības pastiprināšanās UGT inhibīcijas dēļ nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu.

Ertugliflozīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Ar veselīgiem brīvprātīgajiem veiktie mijiedarbības pētījumi liecina, ka ertugliflozīnam nepiemīt klīniski nozīmīga ietekme uz sitagliptīna, metformīna vai glimepirīda farmakokinētiku.

Simvastatīna un ertugliflozīna vienlaicīgas lietošanas rezultātā attiecīgi par 24% un 19% palielinājās simvastatīna AUC un C_{max} un attiecīgi par 30% un 15% palielinājās simvastatīna skābes AUC un C_{max} . Simvastatīna un simvastatīna skābes līmeņa nelielā pieauguma mehānismi nav zināmi, un ertugliflozīna izraisīta OATP inhibīcija nav iesaistīta. Šādu pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Sitagliptīns

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Citu zāļu ietekme uz sitagliptīnu

Sitagliptīns galvenokārt tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms ir neliels. *In vitro* pētījumi liecina, ka galvenais par sitagliptīna metabolismu atbildīgais enzīms ir CYP3A4 un ka tā metabolismā ir iesaistīts arī CYP2C8.

Metabolismam būtiska nozīme sitagliptīna eliminācijā varētu būt smagu nieru darbības traucējumu vai nieru slimības gala stadijā (NSGS (*end-stage renal disease - ESRD*)). Šī iemesla dēļ iespējams, ka

spēcīgi CYP3A4 inhibitori (t.i., ketokonazols, itrakonazols, ritonavīrs, klaritromicīns) varētu izmainīt sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai NSGS. Mijiedarbības pētījumi liecina, ka metformīnam un ciklosporīnam nav klīniski nozīmīga ietekme uz sitagliptīna farmakokinētiku pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un veseliem brīvprātīgajiem.

Sitagliptīna ietekme uz citām zālēm

Zāļu mijiedarbības pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, rosiglitazona, gliburīda, simvastatīna, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku.

Digoksīns: sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna koncentrāciju plazmā. Pēc tam, kad 10 dienu garumā vienlaicīgi bija lietots digoksīns 0,25 mg lielā dienas devā un sitagliptīns 100 mg lielā dienas devā, digoksīna plazmas AUC vērtība bija vidēji par 11% lielāka, savukārt tā C_{max} plazmā bija vidēji par 18% lielāka. Digoksīna devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr pacientiem ar digoksīna toksicitātes risku jāvēro, vai sitagliptīna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā tā nerodas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par Steglujan lietošanu nav pieejami. Ir ierobežots datu apjoms par ertugliflozīna lietošanu grūtniecēm. Pamatojoties uz pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, ertugliflozīns var ietekmēt nieru attīstību un nobriešanu (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ Steglujan nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Informācijas par Steglujan vai tā atsevišķo sastāvdaļu klātbūtni cilvēka pienā un tā ietekmi uz zīdaiņiem vai piena veidošanos nav. Pētījumi dzīvniekiem zīdīšanas periodā, kombinējot Steglujan sastāvdaļas, nav veikti. Ertugliflozīns un sitagliptīns ir atrodami žurku mātišu pienā. Ertugliflozīns ietekmēja zīdītus žurku mazulīšus.

Ar ertugliflozīnu ārstētām jaunām žurkām novērota ar farmakoloģisko darbību saistīta ietekme (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā cilvēka nierēs nobriest *in utero* un pirmo 2 dzīves gadu laikā, kad iespējama saskare ar šo vielu barošanas ar krūti ceļā, nevar izslēgt risku jaundzimušajiem vai zīdaiņiem. Steglujan nedrīkst lietot laikā, kamēr baro bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Steglujan ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta. Pētījumos ar dzīvniekiem ertugliflozīna vai sitagliptīna ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Steglujan neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, tomēr vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka sitagliptīna lietošanas laikā ir ziņots par reiboni un miegainību. Turklāt pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, ja Steglujan lieto kombinācijā ar insulīnu vai insulīna sekrēciju veicinošu līdzekli, kā arī par palielinātu tādu blakusparādību, kas saistītas ar šķidruma zudumu, piemēram, ortostatiska reiboņa, risku (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ertugliflozīns un sitagliptīns

Ertugliflozīna un sitagliptīna vienlaicīgas lietošanas drošums vērtēts 990 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri šādu kombināciju 26 nedēļu garumā lietojuši trijos pētījumos; faktoriālajā pētījumā, kurā ertugliflozīnu 5 mg vai 15 mg devā lietoja kombinācijā ar sitagliptīnu 100 mg devā vienreiz dienā salīdzinājumā ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām, ar placebo kontrolētā pētījumā par ertugliflozīnu 5 mg vai 15 mg devā kā terapiju papildus sitagliptīnam 100 mg devā un metformīnam vienreiz dienā, kā arī ar placebo kontrolētā sākotnējās terapijas pētījumā, kurā ertugliflozīnu 5 mg vai 15 mg lielā devā

vienreiz dienā lietoja kombinācijā ar 100 mg sitagliptīna vienreiz dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nevēlamo blakusparādību sastopamība un veids šajos trijos pētījumos līdzinājās turpmāk 1. tabulā minētajām ertugliflozīna nevēlamajām blakusparādībām. Nekādas papildu nevēlamās blakusparādības šajos trijos pētījumos, kuri ietvēra sitagliptīnu, salīdzinājumā ar trim ar placebo kontrolētiem pētījumiem ar ertugliflozīnu netika konstatētas (skatīt tālāk).

Ertugliflozīns

Apkopojums par ar placebo kontrolētiem pētījumiem

Primāro drošuma novērtējumu veica, apkopojot trīs 26 nedēļas ilgu, ar placebo kontrolētu pētījumu datus. Vienā pētījumā ertugliflozīnu lietoja monoterapijā, bet divos pētījumos — kā papildu terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šie dati atspoguļo ertugliflozīna ietekmi 1029 pacientiem, kuri to lietoja vidēji aptuveni 25 nedēļas. Pacienti saņēma ertugliflozīnu 5 mg devā (N=519), ertugliflozīnu 15 mg devā (N=510) vai placebo (N=515) vienreiz dienā.

Biežākās klīnisko pētījumu programmas laikā ziņotās nevēlamās blakusparādības bija vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sievietu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas. Retos gadījumos radās smaga diabētiskā ketoacidoze. Informāciju par biežumu skatīt punktā “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts” un skatīt 4.4. apakšpunktu.

Sitagliptīns

Ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot pankreatītu un paaugstinātas jutības reakcijām. Ziņots par hipoglikēmiju, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielu (4,7%-13,8%) un insulīnu (9,6%) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk uzskaitītās nevēlamās blakusparādības ir klasificētas pēc biežuma un orgānu sistēmu klasēm (OSK). Biežuma kategorijas noteiktas, vadoties pēc šādas shēmas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klase Biežums | Nevēlamā blakusparādība |
|--|--|
| Infekcijas un infestācijas | |
| Ļoti bieži | Vulvovagināla sēnīšu infekcija un citas sievietu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{*,†,1} |
| Bieži | <i>Candida</i> balanīts un citas vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas ^{*,†,1} |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | |
| Reti | Trombocitopēnija ² |
| Imūnās sistēmas traucējumi | |
| Nav zināmi | Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas ^{*,a,2} |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi | |
| Bieži | Hipoglikēmija ^{*,†,1,2} |
| Reti | Diabētiskā ketoacidoze ^{*,†,1} |
| Nervu sistēmas traucējumi | |
| Bieži Retāk | Galvassāpes ² Reibonis ² |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | |

| | |
|---|--|
| Nav zināmi | Intersticiāla plaušu slimība ^{a,2} |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | |
| Retāk Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi | Aizcietējums ² Vemšana ^{a,2} Akūts pankreatīts ^{a,*,b,2} Hemorāģisks un nekrotizējošs pankreatīts ar letālu iznākumu vai bez tā ^{*,a,2} |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | |
| Retāk Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi | Nieze ^{a,2} Angioedēma ^{a,*,2} Izsitumi ^{a,*,2} Nātrene ^{a,*,2} Ādas vaskulīts ^{a,*,2} Eksfoliatīvi ādas stāvokļi, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms ^{*,† a,*,2} Bullozs pemfigoīds ^{a,*,2} |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | |
| Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi Nav zināmi | Artralģija ^{a,2} Mialģija ^{a,2} Sāpes mugurā ^{a,2} Artropātija ^{a,2} |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | |
| Bieži | Šķidrums zudums ^{*,†,1} |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | |
| Bieži Retāk Nav zināmi Nav zināmi | Pastiprināta urinēšana ^{‡,1} Dizūrija ¹ , paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums ^{†,1} Nieru darbības traucējumi ^{a,2} Akūta nieru mazspēja ^{a,2} |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | |
| Bieži | Vulvovagināla nieze ¹ |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | |
| Bieži | Slāpes ^{§,1} |
| Izmeklējumi | |
| Bieži | Izmainīta lipīdu koncentrācija serumā ^{¶,1} , paaugstināts hemoglobīna līmenis ^{**1} , paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija ^{¶¶1} |

¹ Nevēlamas blakusparādības, lietojot ertugliflozīnu.

² Nevēlamas blakusparādības, lietojot sitagliptīnu.

* Skatīt 4.4. apakšpunktu.

† Papildu informāciju skatīt turpmākajās rindkopās.

‡ Ietver pollakiūriju, neatliekamam vajadzību urinēt, poliūriju, palielinātu urīna daudzumu un niktūriju.

§ Ietver slāpes un polidipsiju.

¶ Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, ZBL-H vidējās procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli, vērtējot pret placebo, bija attiecīgi 5,8% un 8,4% pret 3,2%; kopējam holesterīnam tās bija attiecīgi 2,8% un 5,7% pret 1,1%. tomēr, ABL-H 6,2% un 7,6% pret 1,9%. Lietojot ertugliflozīnu 5 mg devā un ertugliflozīnu 15 mg devā, salīdzinot ar placebo, triglicerīdu procentuālā mediāna salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija attiecīgi 3,9% un 1,7% pret 4,5%.

** To pētāmo personu īpatsvars, kuriem hemoglobīna līmenis palielinājās vismaz par 1 vienību, > 2,0 g / dl, bija lielāks 5 mg un 15 mg ertugliflozīna grupās (attiecīgi 4,7% un 4,1%), salīdzinot ar placebo grupu (0,6%).

¶¶ To pētāmo personu īpatsvars, kuriem urīnvielas slāpekļa koncentrācijas asinīs vērtības pieaugums \geq 50% palielinājās, un vērtība > ULN, bija skaitliski lielāka 5 mg ertugliflozīna grupā un augstāka 15 mg grupā (attiecīgi 7,9% un 9,8%) salīdzinājumā ar placebo grupu (5,1 %).

^a Nevēlamās blakusparādības tika konstatētas pēcreģistrācijas uzraudzības procesā.

^b Skatīt tālāk esošo informāciju par *TECOS* kardiovaskulārā drošuma pētījumu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Šķidrums zudums (ertugliflozīns)

Ertugliflozīns izraisa osmotisko diurēzi, kas var izraisīt intravaskulārā šķidrums daudzuma samazināšanos un ar šķidrums zudumu saistītas nevēlamās blakusparādības. Ar placebo kontrolētajos pētījumos ar šķidrums zudumu saistīto nevēlamo blakusparādību (dehidratācijas, ortostatiskā reiboņa, pirmsģīboņa stāvokļa, samaņas zuduma, hipotensijas un ortostatiskas hipotensijas) sastopamība bija neliela (<2%) un ertugliflozīna un placebo grupās būtiski neatšķīrās. Plašākā 3. fāzes pētījumu apkopojumā apakšgrupu analizēs pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m², pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥65 gadi, un pētāmajām personām, kuras saņēma diurētisko līdzekļu terapiju, šķidrums zuduma sastopamība ertugliflozīna grupās salīdzinājumā ar salīdzinājuma grupu bija lielāka (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija <60 ml/min/1,73 m², sastopamība ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un salīdzinājuma zāļu grupā bija attiecīgi 5,1%, 2,6% un 0,5%, bet pētāmajām personām, kurām aGFĀ bija no 45 līdz <60 ml/min/1,73 m², sastopamība bija attiecīgi 6,4%, 3,7% un 0%.

Hipoglikēmija (ertugliflozīns)

Placebo kontrolētu klīnisko pētījumu datu apkopojumā, dokumentētas hipoglikēmijas biežums pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg un 15 mg devā (5,0% un 4,5%) salīdzinājumā ar placebo (2,9%) pieauga. Šajā populācijā smagas hipoglikēmijas sastopamība katrā no grupām bija 0,4%. Kad ertugliflozīnu lietoja monoterapijā, empagliflozīna grupā hipoglikēmijas sastopamība bija 2,6% abās grupās un 0,7% placebo grupā. Lietojot papildus metformīnam, hipoglikēmijas sastopamība ertugliflozīna 5 mg grupā bija 7,2%, ertugliflozīna 15 mg grupā tā bija 7,8% un placebo grupā - 4,3%.

Kad ertugliflozīnu lietoja papildus metformīnam un salīdzināja ar sulfonilurīnvielas grupas zālēm, sulfonilurīnvielas grupas zāļu grupā hipoglikēmijas sastopamība (27,2%) bija lielāka nekā ertugliflozīna grupās (5,6% un 8,2%, lietojot attiecīgi 5 mg un 15 mg ertugliflozīna).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri kā pamata terapiju lietoja insulīna preparātus, SU grupas zāles vai meglitinīdu grupas zāles, dokumentētas hipoglikēmijas sastopamība, ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupā bija attiecīgi 36%, 27% un 36% (skatīt 4.2., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Diabētiskā ketoacidoze (ertugliflozīns)

Ertugliflozīna klīnisko pētījumu programmā ketoacidoze tika konstatēta 3 no 3409 pacientiem, kuri lietoja ertugliflozīnu (0,1%), un 0,0% pacientiem, kuri lietoja salīdzinājuma zāles (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs/ samazināts glomerulārās filtrācijas ātrums un ar nierēm saistīti notikumi (ertugliflozīns)

Turpinot ārstēšanu, sākotnēji palielinātā vidējā kreatinīna koncentrācija un samazinātā vidējā aGFĀ vērtība parasti bija pārejošas. Pacientiem, kuriem sākotnēji bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, bija lielākas vidējās izmaiņas, kas 26. nedēļā nebija atgriezušās līdz sākotnējai vērtībai; šīs izmaiņas izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Pacientiem, kuri lieto ertugliflozīnu, var rasties ar nierēm saistītas nevēlamās blakusparādības (piemēram, akūts nieru bojājums, nieru darbības traucējumi, akūta prerenāla mazspēja); it īpaši tas attiecas uz pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem — šajā populācijā ar nierēm saistītu nevēlamo blakusparādību sastopamība ertugliflozīna 5 mg, ertugliflozīna 15 mg un placebo grupās bija attiecīgi 2,5%, 1,3% un 0,6%.

Dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (ertugliflozīns)

Datu apkopojumā par trim ar placebo kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem sievietēm dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, dzimumorgānu kandidoze, dzimumorgānu sēnīšu infekcija, maksts infekcija, vulvīts, vulvovagināla kandidoze, vulvovagināla sēnīšu infekcija, vulvovaginīts) radās attiecīgi 9,1%, 12% un 3,0% sievietēm, kuras lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Terapija sievietēm dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,6% un 0% pacientēm, kuras lietoja ertugliflozīnu vai placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tajā pašā datu apkopojumā vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas (piemēram, *Candida* balanīts, balanopostīts, dzimumorgānu infekcija, dzimumorgānu sēnīšu infekcija) radās attiecīgi 3,7%, 4,2% un 0,4% vīriešu, kuri lietoja ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo. Vīriešu dzimumorgānu sēnīšu infekcijas biežāk radās vīriešiem, kuriem nebija veikta apgraizīšana. Terapija vīriešiem dzimumorgānu sēnīšu infekciju dēļ tika pārtraukta attiecīgi 0,2% un 0% pacientu, kuri lietoja ertugliflozīnu vai placebo. Retos gadījumos ziņots par fimozī, un dažkārt tika veikta apgraizīšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sitagliptīns

Papildus iepriekš tabulā aprakstītajām ar zālēm saistītajām blakusparādībām, blakusparādības, par kurām ziņots neatkarīgi no cēloņsakarības ar zāļu lietošanu un kuras radušās vismaz 5% vai lielākai daļai pacientu, kuri lietojuši sitagliptīnu, ietvēra augšējo elpceļu infekciju un nazofaringītu. Papildu nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots neatkarīgi no cēloņsakarības ar šo zāļu lietošanu un kuras biežāk radās pacientiem, kuri lietojuši sitagliptīnu (nesasniedzot 5% līmeni, taču sastopamība sitagliptīna lietošanas gadījumā bijusi par > 0,5% lielāka nekā kontroles grupā), ietvēra osteoartrītu un sāpes ekstremitātēs.

Dažas nevēlamās blakusparādības biežāk novērotas pētījumos, kuros sitagliptīns lietots kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, nekā sitagliptīna monoterapijas pētījumos. Pie tādām blakusparādībām pieskaitāma hipoglikēmija (biežums — ļoti bieži, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu), gripa (bieži, lietojot kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā)), slikta dūša un vemšana (bieži, lietojot kombinācijā ar metformīnu), meteorisms (bieži, lietojot kombinācijā ar metformīnu vai pioglitazonu), aizcietējums (bieži, lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un metformīnu), perifēriskā tūska (bieži, lietojot kombinācijā ar pioglitazonu vai pioglitazonu un metformīnu), miegainība un caureja (retāk, lietojot kombinācijā ar metformīnu), kā arī sausa mute (retāk, lietojot kombinācijā ar insulīnu (kopā ar metformīnu vai bez tā)).

TECOS (trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin)

Kardiovaskulārā drošuma pētījumā ar sitagliptīnu (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin*, TECOS) ārstēt paredzēto pacientu populāciju veidoja 7332 pacienti, kuri lietoja sitagliptīnu devā 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējā aGFĀ vērtība bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²), un 7339 pacienti, kuriem lietoja placebo. Abus līdzekļus pievienoja parastajai aprūpei, kuras mērķis bija reģionālie HbA1c un KV riska faktoru standarti. Būtisku nevēlamo blakusparādību kopējā sastopamība pacientiem, kuriem lietoja sitagliptīnu, bija līdzīga kā pacientiem, kuriem lietoja placebo.

Ārstēt paredzēto pacientu populācijā starp pacientiem, kuri pētījuma sākumā lietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumu, smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 2,7% sitagliptīna grupā un 2,5% placebo grupā; starp pacientiem, kuri pētījuma sākumā nelietoja insulīnu un/vai sulfonilurīnvielas grupas zāles, smagas hipoglikēmijas sastopamība bija 1,0% sitagliptīna grupā un 0,7% placebo grupā. Apspriedē apstiprināta pankreatīta sastopamība sitagliptīna grupā bija 0,3%, bet placebo grupā — 0,2%.

Ziņošana par iespējamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Stegļujan pārdozēšanas gadījumā jāveic ierastie atbalstošie pasākumi (piemēram, jāizvada neuzsūkusies masa no kuņģa-zarnu trakta, jānodrošina klīniska uzraudzība, kas ietver arī elektrokardiogrammu, un jāveic atbalstoša ārstēšana) atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa.

Ertugliflozīns

Veseliem cilvēkiem lietojot līdz pat 300 mg lielas vienreizējas perorālas devas un vairākas līdz 100 mg lielas devas katru dienu 2 nedēļu garumā, netika novērota nekāda ertugliflozīna toksicitāte. Nekonstatēja nekādus iespējamus akūtus simptomus un pārdozēšanas pazīmes. Ertugliflozīna izvadīšana ar hemodialīzi nav pētīta.

Sitagliptīns

Kontrolētos klīniskos pētījumos ar veselām pētāmajām personām lietotas līdz 800 mg lielas vienreizējas sitagliptīna devas. Vienā pētījumā, lietojot 800 mg lielu sitagliptīna devu, novēroja minimālu QTc palielināšanos, ko neuzskatīja par klīniski nozīmīgu. Klīniskajos pētījumos nav pieredzes ar devām virs 800 mg. I fāzes vairāku devu pētījumos ar sitagliptīnu, ko lietoja līdz 600 mg lielā dienas devā līdz 10 dienu garumā un līdz 400 mg lielā devā līdz 28 dienu garumā, nenovēroja ar zāļu lietošanu saistītas klīniskas nevēlamas blakusparādības.

Sitagliptīnu var mēreni izvadīt dialīzes ceļā. Klīniskajos pētījumos 3–4 stundas ilgā hemodialīzes sesijā izvadīja aptuveni 13,5% no lietotās devas. Var apsvērt ilgāku hemodialīzi, ja tas ir klīniski atbilstoši. Nav zināms, vai sitagliptīnu var izvadīt peritoneālās dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, asins glikozes līmeni pazeminošu zāļu kombinācijas, ATK kods: A10BD24

Darbības mehānisms

Stegļujan ir kombinācija, kas paredzēta glikēmijas kontroles uzlabošanai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un ko veido divi pret paaugstinātu glikozes līmeni darbojošies līdzekļi, kuriem piemīt savstarpēji papildinošs darbības mehānisms: SGLT2 inhibitors ertugliflozīns un DPP-4 inhibitors sitagliptīna fosfāts.

Ertugliflozīns

SGLT2 ir galvenais transporta proteīns, kas nodrošina glikozes uzsūkšanos atpakaļ asinsritē no glomerulārā filtrāta. Ertugliflozīns ir spēcīgs, selektīvs un atgriezenisks SGLT2 inhibitors. Inhibējot SGLT2, ertugliflozīns samazina filtrētās glikozes atpakaļuzsūkšanos nierēs un pazemina nieru glikozes sliekšni, tādējādi palielinot glikozes izvadīšanu ar urīnu.

Sitagliptīns

Sitagliptīns pieder perorāli lietojamu antihyperglikēmisko līdzekļu grupai, ko sauc par dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitoriem. Glikēmijas kontroles uzlabošanās, kas novērota, lietojot šīs zāles, iespējams, skaidrojama ar aktīvo inkretīna hormonu līmeņa paaugstināšanos. Inkretīna hormonus, tai skaitā glikagonam līdzīgo peptīdu-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) un no glikozes atkarīgo insulīntropo polipeptīdu (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*, GIP), izdala zarnas visas dienas laikā, un šo savienojumu līmenis paaugstinās, reaģējot uz ēdienreizi. Inkretīni ir daļa no endogēnās sistēmas, kas iesaistīta glikozes homeostāzes fizioloģiskajā regulācijā. Ja glikozes koncentrācija asinīs ir normāla vai paaugstināta, GLP-1 un GIP pastiprina insulīna sintēzi un izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera bēta šūnām, iedarbojoties uz iekššūnas signālceļiem, kas ietver ciklisko AMF. 2. tipa cukura diabēta dzīvnieku modeļos pierādīts, ka GLP-1 vai DPP-4 inhibitoru lietošana uzlabo bēta šūnu reakciju uz glikozi un stimulē insulīna biosintēzi un izdalīšanos. Ja insulīna līmenis ir augstāks, glikozes uzņemšana audos uzlabojas. Turklāt GLP-1 samazina glikagona sekrēciju

no aizkuņģa dziedzera alfa šūnām. Pazemināta glikagona koncentrācija apvienojumā ar augstāku insulīna līmeni izraisa samazinātu glikozes veidošanos aknās, kā rezultātā pazeminās glikozes līmenis asinīs. GLP-1 un GIP efekti ir atkarīgi no glikozes, tāpēc, kad glikozes koncentrācija asinīs ir zema, insulīna izdalīšanās stimulāciju un glikagona sekrēcijas nomākšanu GLP-1 ietekmē nenovēro. Gan GLP-1, gan GIP gadījumā insulīna izdalīšanās stimulācija pastiprinās, ja glikozes koncentrācija paaugstinās virs normas robežas. Turklāt GLP-1 netraucē glikagona normālo reakciju uz hipoglikēmiju. GLP-1 un GIP aktivitāti ierobežo DPP-4 enzīms, kas ātri hidrolizē inkretīna hormonus, veidojot neaktīvus savienojumus. Sitagliptīns kavē inkretīna hormonu hidrolīzi DPP-4 ietekmē, tādējādi paaugstinot GLP-1 un GIP aktīvo formu koncentrāciju plazmā. Paaugstinot aktīvo inkretīnu līmeni, sitagliptīns veicina insulīna izdalīšanos un pazemina glikagona līmeni no glikozes atkarīgā veidā. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un hiperglikēmiju šādu insulīna un glikagona līmeņa izmaiņu rezultātā rodas zemāka hemoglobīna A_{1c} (HbA_{1c}) koncentrācija un zemāka glikozes koncentrācija tukšā dūšā un pēc ēdienreizes. No glikozes atkarīgais sitagliptīna darbības mehānisms atšķiras no sulfonilurīnvielas grupas zāļu darbības mehānisma — tās pastiprina insulīna sekrēciju arī tad, ja glikozes koncentrācija ir zema, un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un veselīgiem indivīdiem var izraisīt hipoglikēmiju. Sitagliptīns ir spēcīgs un izteikti selektīvs enzīma DPP-4 inhibitors, un terapeitiskā koncentrācijā tas neinhibē tuvi radniecīgos enzīmus DPP-8 un DPP-9.

Divas dienas ilgā pētījumā ar veselīgiem indivīdiem atsevišķi lietots sitagliptīns paaugstināja aktīvā GLP-1 koncentrāciju, turpretī atsevišķi lietots metformīns līdzīgā mērā paaugstināja aktīvā un kopējā GLP-1 koncentrāciju. Sitagliptīna un metformīna vienlaicīgas lietošanas gadījumā to ietekme uz aktīvā GLP-1 koncentrāciju summējās. Sitagliptīns, bet ne metformīns, paaugstināja aktīvā GIP koncentrāciju.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ertugliflozīns

Glikozes izvadīšana ar urīnu un urīna tilpums

Veselām pētāmajām personām un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc vienreizējas un vairāku ertugliflozīna devu lietošanas novērots no zāļu devas atkarīgs ar urīnu izvadītās glikozes daudzuma pieaugums. Devas-atbildes reakcijas modeļi liecina, ka ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ļauj panākt gandrīz maksimālu glikozes izvadīšanu ar urīnu (GIAR), nodrošinot attiecīgi 87% un 96% no maksimālās inhibīcijas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ertugliflozīns kombinācijā ar sitagliptīnu

Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinācijas efektivitāte un drošums pētīti 3 daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo un aktīvām salīdzinājuma zālēm kontrolētos 3. fāzes klīniskos pētījumos, kuros piedalījušies 1985 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu. Visos 3 pētījumos dalījums pēc rases bija šāds: 72,9 – 90,4% piederēja baltajai rasei, 0,0 – 20,3% — aziātu rasei, 1,9 – 4,5% — melnajai rasei un 4,8 – 5,4% — citām grupām. Spānijas vai Latīņamerikas izcelsmes pacienti veidoja 15,6 – 36,1% no populācijas. Pacientu vidējais vecums visos 3 pētījumos bija no 55,1 līdz 59,1 gadiem (diapazons no 21 līdz 85 gadiem). Visos 3 pētījumos 16,2 – 29,9% pacientiem bija ≥65 gadi, un 2,3 – 2,8% pacientu bija ≥75 gadi.

Faktoriālais pētījums ar ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinēto terapiju ar metformīnu
Kopumā 1233 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā, lai vērtētu ertugliflozīna 5 mg vai 15 mg efektivitāti un drošumu, lietojot kombinācijā ar sitagliptīnu 100 mg devā un salīdzinot ar atsevišķajām sastāvdaļām. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, kuru stāvokli nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīna monoterapiju (≥ 1500 mg dienā), tika randomizēti vienā no piecām aktīvās terapijas grupām: ertugliflozīns 5 mg vai 15 mg, sitagliptīns 100 mg vai sitagliptīns 100 mg kombinācijā ar 5 mg vai 15 mg ertugliflozīna, ko lietoja vienreiz dienā, papildus turpinātai pamata terapijai ar metformīnu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. 26. nedēļas rezultāti faktoriālajā pētījumā par ertugliflozīnu un sitagliptīnu kā papildu kombinētu terapiju, ko lieto kopā ar metformīnu, salīdzinājumā ar atsevišķi lietotām sastāvdaļām*

| | Ertugliflozīns 5 mg | Ertugliflozīns 15 mg | Sitagliptīns 100 mg | Ertugliflozīns 5 mg + sitagliptīns 100 mg | Ertugliflozīns 15 mg + sitagliptīns 100 mg |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|---|
| HbA1c (%) | N = 250 | N = 248 | N = 247 | N = 243 | N = 244 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 8,6 | 8,6 | 8,5 | 8,6 | 8,6 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -1,0 | -1,1 | -1,1 | -1,5 | -1,5 |
| Atšķirība no sitagliptīna | | | | -0,4 [‡] (-0,6, -0,3) | -0,5 [‡] (-0,6, -0,3) |
| ertugliflozīna 5 mg | | | | -0,5 [‡] (-0,6, -0,3) | |
| ertugliflozīna 15 mg | | | | | -0,4 [‡] (-0,6, -0,3) |
| (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | | | | | |
| Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7% | 66 (26,4) | 79 (31,9) | 81 (32,8) | 127 [§] (52,3) [¶] | 120 [§] (49,2) [¶] |
| Ķermeņa masa (kg) | N = 250 | N = 248 | N = 247 | N = 243 | N = 244 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 88,6 | 88,0 | 89,8 | 89,5 | 87,5 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -2,7 | -3,7 | -0,7 | -2,5 | -2,9 |
| Atšķirība no sitagliptīna | | | | -1,8 [‡] (-2,5, -1,2) | -2,3 [‡] (-2,9, -1,6) |
| (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | | | | | |

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, sākotnējai aGFĀ vērtībai un laika un ārstēšanas mijiedarbībai.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar kontroles grupu.

[§] p < 0,001 salīdzinājumā ar atbilstošu ertugliflozīna vai sitagliptīna devu (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa, izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošu datu vērtību vietā).

Ertugliflozīns kā papildu terapija kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu

Kopumā 463 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar metformīnu (≥ 1500 mg dienā) un sitagliptīnu devā 100 mg vienreiz dienā, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna efektivitāti un drošumu. Pacienti tika randomizēti, lai vienreiz dienā papildus pamata terapijas ar metformīnu un sitagliptīnu turpināšanai lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā, ertugliflozīnu 15 mg devā vai placebo (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. 26. nedēļas rezultāti pētījumā par papildu terapiju ar ertugliflozīnu, lietojot to kombinācijā ar metformīnu un sitagliptīnu*

| | Ertugliflozīns 5 mg | Ertugliflozīns 15 mg | Placebo |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|
| HbA1c (%) | N = 156 | N = 153 | N = 153 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 8,1 | 8,0 | 8,0 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -0,8 | -0,9 | -0,1 |
| Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | -0,7 [‡] (-0,9, -0,5) | -0,8 [‡] (-0,9, -0,6) | |
| Pacienti [N (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7 % | 50 (32,1)[‡] | 61 (39,9)[‡] | 26 (17,0) |
| Ķermeņa masa (kg) | N = 156 | N = 153 | N = 153 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 87,6 | 86,6 | 86,5 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -3,3 | -3,0 | -1,3 |
| Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | -2,0 [‡] (-2,6, -1,4) | -1,7 [‡] (-2,3, -1,1) | |

* N ietver visus randomizētos, ārstētos pacientus, par kuriem bija pieejams vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu atbilstoši ārstēšanai, laikam, iepriekš lietotajām zālēm glikozes līmeņa pazemināšanai.

[‡] p < 0,001 salīdzinājumā ar placebo.

Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinētā terapija

Kopumā 291 pacients ar 2. tipa cukura diabētu, ko nebija iespējams pienācīgi kontrolēt ar diētu un fiziskajām aktivitātēm, piedalījās randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, 26 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā vērtēja ertugliflozīna terapijas efektivitāti un drošumu, lietojot to kombinācijā ar sitagliptīnu. Šie pacienti, kuri nesaņēma nekādu citu pamata terapiju glikozes līmeņa pazemināšanai, tika randomizēti, lai vienreiz dienā lietotu ertugliflozīnu 5 mg devā vai ertugliflozīnu 15 mg devā kombinācijā ar sitagliptīnu (100 mg) vai placebo (skatīt 4. tabulu).

4. tabula. 26. nedēļas rezultāti ertugliflozīna un sitagliptīna kombinētās terapijas pētījumā*

| | Ertugliflozīns 5 mg + sitagliptīns | Ertugliflozīns 15 mg + sitagliptīns | Placebo |
|---|---|--|----------------|
| HbA1c (%) | N = 98 | N = 96 | N = 96 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 8,9 | 9,0 | 9,0 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -1,6 | -1,7 | -0,4 |
| Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | -1,2 [‡] (-1,5, -0,8) | -1,2 [‡] (-1,6, -0,9) | |
| Pacienti [n (%)], kuriem HbA1c vērtība bija <7% | 35 [§] (35,7) | 30 [§] (31,3) | 8 (8,3) |
| Ķermeņa masa (kg) | N = 98 | N = 96 | N = 97 |
| Sākotnējā vērtība (vidējā) | 90,8 | 91,3 | 95,0 |
| Izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību (LS vidējā vērtība [†]) | -2,9 | -3,0 | -0,9 |
| Atšķirība no placebo (LS vidējā vērtība [†] , 95% TI) | -2,0 [‡] (-3,0, -1,0) | -2,1 [‡] (-3,1, -1,1) | |

* N ietver visus pacientus, kuri saņēmuši vismaz vienu pētījuma zāļu devu un kuriem veikts vismaz viens iznākuma mainīgā mērījums.

[†] Mazāko kvadrātu vidējās vērtības nozīmē koriģēšanu uz garenvirziena modeļa bāzes, ietverot nosacījumus par ārstēšanu, laiku un laika un ārstēšanas mijiedarbību.

[‡] p<0,001 salīdzinājumā ar placebo.

[§] p< 0,001 salīdzinājumā ar placebo (pamatojoties uz koriģēto izredžu attiecību salīdzinājumu no loģistiskās regresijas modeļa un izmantojot vairākkārtēju pieskaitīšanu trūkstošo datu vērtību vietā).

Glikozes koncentrācija plazmā tukšā dūšā

Trijos ar placebo kontrolētos pētījumos ertugliflozīns nodrošināja statistiski ticamu FPG vērtības samazinājumu. Lietojot ertugliflozīnu devā 5 mg un 15 mg, pret placebo koriģētais FPG vērtības samazinājums bija attiecīgi 1,92 un 2,44 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas monoterapijā, 1,48 un 2,12 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam, un 1,40 un 1,74 mmol/l, ja šīs zāles tika lietotas papildus metformīnam un sitagliptīnam.

Ertugliflozīna un sitagliptīna kombinācijas lietošanas rezultātā tika panākts izteiktāks FPG vērtības samazinājums, salīdzinot ar sitagliptīnu vai ertugliflozīnu vieniem pašiem vai placebo. Lietojot ertugliflozīnu 5 vai 15 mg devā kopā ar sitagliptīnu, pakāpeniskā FPG vērtības samazinājuma apmērs bija no 0,46 līdz 0,65 mmol/l, salīdzinot ar ertugliflozīnu vienu pašu, un no 1,02 līdz 1,28 mmol/l, salīdzinot ar sitagliptīnu vienu pašu. Pret placebo koriģētais samazinājums, lietojot ertugliflozīnu 5 vai 15 mg devā kombinācijā ar sitagliptīnu, bija 2,16 un 2,56 mmol/l.

Efektivitāte pacientiem ar sākotnējo HbA1c vērtību ≥ 10%

Pētījumā, kurā bija iekļauti pacienti, kuru stāvoklis nebija atbilstoši kontrolēts ar metformīnu un kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija 7,5 – 11,0%, tādu pacientu apakšgrupā, kuriem sākotnējā HbA1c vērtība bija ≥10%, 5 mg vai 15 mg ertugliflozīna un sitagliptīna kombinācija izraisīja HbA1c līmeņa pazeminājumu attiecīgi par 2,35% un 2,66%, salīdzinot ar 2,10%, 1,30% un 1,82%, lietojot attiecīgi tikai 5 mg ertugliflozīna, 15 mg ertugliflozīna un sitagliptīnu.

Postprandiālā glikoze

Lietojot monoterapijas veidā, ertugliflozīns, lietots 5 mg un 15 mg devā, statistiski nozīmīgi samazināja 2 stundu postprandiālās glikozes (PPG) vērtības salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 3,83 un 3,74 mmol/l.

Ertugliflozīns, lietots 5 mg vai 15 mg devā kombinācijā ar sitagliptīnu, statistiski nozīmīgi samazināja 2 stundu PPG vērtības salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 3,46 un 3,87 mmol/l.

Asinsspiediens

Pēc 26 nedēļas ilgas terapijas ertugliflozīna 5 mg vai 15 mg devas kombinācijā ar sitagliptīna 100 mg devu statistiski nozīmīgi samazināja sistolisko asinsspiedienu (SAS), salīdzinot tikai ar sitagliptīnu (-2,8 un -3,0 mmHg attiecīgi E5/S100 un E15/S100) vai placebo (-4,4 un -6,4 mmHg attiecīgi E5/S100 un E15/S100). Lietojot papildus metformīnam un sitagliptīnam, ertugliflozīna 5 mg un 15 mg devas statistiski nozīmīgi samazināja SAS, salīdzinājumā ar placebo, proti, attiecīgi par 2,9 mmHg un 3,9 mmHg.

Apakšgrupu analīze

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar ertugliflozīnu kombinācijā ar sitagliptīnu, līdzīgs HbA_{1c} uzlabojums tika novērots dažādās apakšgrupās, dalot pacientus pēc vecuma, dzimuma, rases, kā arī 2. tipa cukura diabēta ilguma.

TECOS kardiovaskulārā drošuma pētījums

TECOS bija randomizēts pētījums, kurā ārstēt paredzēto pacientu populāciju veidoja 14 671 pacients ar HbA_{1c} no $\geq 6,5$ līdz 8,0% un apstiprinātu KV slimību, kurš saņēma sitagliptīnu (7332) 100 mg dienā (vai 50 mg dienā, ja sākotnējā aGFĀ vērtība bija ≥ 30 un < 50 ml/min/1,73 m²) vai placebo (7339) papildus parastajai aprūpei, kas bija vērsta uz to, lai sasniegtu reģionālos HbA_{1c} un KV riska faktoru standartus. Šajā pētījumā neiesaistīja pacientus, kuriem aGFĀ bija < 30 ml/min/1,73 m². Pētījuma populācijā bija 2004 pacienti, kuru vecums bija ≥ 75 gadiem, un 3324 pacienti ar nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 60 ml/min/1,73 m²).

Pētījuma gaitā kopējā prognozētā vidējā (SN) HbA_{1c} atšķirība starp sitagliptīna un placebo grupām bija 0,29% (0,01), 95% TI (-0,32, -0,27); $p < 0,001$.

Primārais kombinētais kardiovaskulārais mērķa kritērijs ietvēra pirmo kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai hospitalizācijas nestabilas stenokardijas dēļ gadījumu.

Sekundārie kardiovaskulārie mērķa kritēriji bija pirmais kardiovaskulāras nāves, neletāla miokarda infarkta vai neletāla insulta gadījums; pirmais primārajā kombinētajā kritērijā ietilpstošo atsevišķo elementu gadījums; mirstība jebkāda cēloņa dēļ; un uzņemšana slimnīcā sastrēguma sirds mazspējas dēļ.

Pēc 3 gadus ilgas apsekošanas (mediāna) parastajai aprūpei pievienotais sitagliptīns nepalielināja būtisku nevēlamu kardiovaskulāru notikumu risku vai hospitalizācijas sirds mazspējas dēļ risku salīdzinājumā ar parasto aprūpi bez sitagliptīna pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Kombinēto kardiovaskulāro kritēriju un nozīmīgāko sekundāro kritēriju biežums

| | Sitagliptīns 100 mg | | Placebo | | Riska attiecība (95% TI) | p vērtība [†] |
|--|---------------------|-----------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | N (%) | Sastopamība uz 100 pacientgadiem* | N (%) | Sastopamība uz 100 pacientgadiem* | | |
| Analīze ārstēt paredzēto pacientu populācijā | | | | | | |
| Pacientu skaits | 7332 | | 7339 | | | |
| Primārais kombinētais mērķa kritērijs (Kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācijas nestabilas stenokardijas dēļ) | 839 (11,4) | 4,1 | 851 (11,6) | 4,2 | 0,98 (0,89–1,08) | <0,001 |
| Sekundārais kombinētais mērķa kritērijs (Kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults) | 745 (10,2) | 3,6 | 746 (10,2) | 3,6 | 0,99 (0,89–1,10) | <0,001 |
| Sekundārie kritēriji | | | | | | |
| Kardiovaskulāra nāve | 380 (5,2) | 1,7 | 366 (5,0) | 1,7 | 1,03 (0,89–1,19) | 0,711 |
| Jebkāds miokarda infarkts (letāls un neletāls) | 300 (4,1) | 1,4 | 316 (4,3) | 1,5 | 0,95 (0,81–1,11) | 0,487 |
| Jebkāds insults (letāls un neletāls) | 178 (2,4) | 0,8 | 183 (2,5) | 0,9 | 0,97 (0,79–1,19) | 0,760 |
| Hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ | 116 (1,6) | 0,5 | 129 (1,8) | 0,6 | 0,90 (0,70–1,16) | 0,419 |
| Nāve jebkāda cēloņa dēļ | 547 (7,5) | 2,5 | 537 (7,3) | 2,5 | 1,01 (0,90–1,14) | 0,875 |
| Hospitalizācija sirds mazspējas dēļ [‡] | 228 (3,1) | 1,1 | 229 (3,1) | 1,1 | 1,00 (0,83–1,20) | 0,983 |

* Sastopamība uz 100 pacientgadiem, aprēķinot kā $100 \times$ (kopējais pacientu skaits ar ≥ 1 notikumu atbilstošajā ekspozīcijas periodā uz kopējo pacientgadu skaitu apsekošanas laikā).

[†] Pamatojoties uz Cox modeli un stratificējot pēc reģiona. Kombinētajiem mērķa kritērijiem p vērtības atbilst vismaz līdzvērtīgas iedarbības testam, cenšoties pierādīt, ka riska koeficients ir mazāks par 1,3. Visiem citiem kritērijiem p vērtības ir atbilstošas tam, lai pārbaudītu riska attiecības atšķirības.

[‡] Analīze par hospitalizāciju sirds mazspējas dēļ tika koriģēta atbilstoši sirds mazspējas statusam anamnēzē pētījuma sākumā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Steglujan 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai visās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Steglujan

Ir pierādīta Steglujan bioekvivalence ar vienlaikus lietotām atbilstošām ertugliflozīna un sitagliptīna tablešu devām.

Maltītes ar augstu tauku saturu ietekme uz ertugliflozīna un sitagliptīna farmakokinētiku, kad šie līdzekļi lietoti Steglujan tablešu veidā, ir līdzīga tai, par kādu ziņots pēc atsevišķu tablešu lietošanas. Steglujan lietošana kopā ar uzturu pazemināja ertugliflozīna C_{max} par 29% un būtiski neietekmēja ertugliflozīna AUC_{inf} , vai sitagliptīna AUC_{inf} un C_{max} .

Ertugliflozīns

Vispārīgs ievads

Ertugliflozīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ir līdzīga. Lietojot 5 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, plazmas vidējās AUC un C_{\max} vērtības līdzsvara fāzē bija attiecīgi 398 ng·h/ml un 81 ng/ml, bet, lietojot 15 mg ertugliflozīna vienreiz dienā, tās bija attiecīgi 1193 ng·h/ml un 268 ng/ml. Lietojot ertugliflozīnu vienreiz dienā, līdzsvara fāze tiek sasniegta pēc 4 - 6 dienām. Ertugliflozīna farmakokinētika nav atkarīga no laika, un pēc vairākkārtējas lietošanas tas uzkrājas plazmā līdz 10–40% apmērā.

Uzsūkšanās

Pēc 5 mg un 15 mg lielas ertugliflozīna devas vienreizējas perorālas lietošanas tukšā dūšā ertugliflozīna maksimālā koncentrācija plazmā (T_{\max} mediāna) tiek sasniegta 1 stundu pēc zāļu devas lietošanas. Pēc 0,5 mg līdz 300 mg lielu vienreizēju devu lietošanas un pēc 1 mg līdz 100 mg lielu atkārtotu devu lietošanas ertugliflozīna C_{\max} un AUC pieaugums plazmā ir proporcionāls devai. Ertugliflozīna absolūtā perorālā biopieejamība pēc 15 mg devas lietošanas ir aptuveni 100%.

Lietojot ertugliflozīnu kopā ar treknu un enerģētiski vērtīgu maltīti, ertugliflozīna C_{\max} pazeminās par 29%, bet T_{\max} paildzinās par 1 stundu, taču AUC salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā nemainās. Novērotā uztura ietekme uz ertugliflozīna farmakokinētiku netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu, un ertugliflozīnu drīkst lietot ēdienreīzu laikā vai neatkarīgi no tām. 3. fāzes klīniskajos pētījumos ertugliflozīnu lietoja neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ertugliflozīns ir P-glikoproteīna (Pgp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) transporta molekulu substrāts.

Izkliede

Ertugliflozīna vidējais izklijes tilpums pēc intravenozas devas ievadīšanas līdzsvara fāzē ir 86 l. Ertugliflozīna saistīšanās apjoms ar plazmas olbaltumvielām ir 93,6%, un tas nav atkarīgs no ertugliflozīna koncentrācijas plazmā. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās pie plazmas olbaltumvielām nav būtiski traucēta. Koncentrācijas asinīs pret koncentrāciju plazmā attiecība ertugliflozīnam ir 0,66.

Ertugliflozīns nav organisko anjonu transporta molekulu (OAT1, OAT3), organisko katjonu transporta molekulu (OCT1, OCT2) vai organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP1B1, OATP1B3) substrāts *in vitro*.

Biotransformācija

Ertugliflozīna primārais klīrensa mehānisms ir metabolisms. Galvenais ertugliflozīna metabolisma ceļš ir UGT1A9 un UGT2B7 mediēta O glikuronizācija līdz diviem glikuronīdiem, kas klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir farmakoloģiski neaktīvi. Ertugliflozīna CYP medītais (oksidatīvais) metabolisms ir minimāls (12%).

Eliminācija

Vidējais sistēmiskais klīrenss plazmā pēc 100 µg intravenozas devas ievadīšanas bija 11 l/h. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tiek lēsts, ka vidējais eliminācijas pusperiods pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem ir normāli nieru darbības rādītāji, ir 17 stundas. Pēc [¹⁴C]-ertugliflozīna šķīduma perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām attiecīgi aptuveni 41% un 50% no ar zālēm saistītās radioaktivitātes tika eliminēta fēcēs un urīnā. Tikai 1,5% no ievadītās devas tika izvadīta neizmainīta ertugliflozīna veidā ar urīnu, un 34% tika izvadīti neizmainīta ertugliflozīna veidā ar fēcēm — iespējams, tas saistīts ar glikuronīda metabolītu izvadīšanu ar žults starpniecību un tai sekojošu hidrolizēšanos par sākotnējo savienojumu.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

1. fāzes klīniskās farmakoloģijas pētījumā pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (nosakot pēc aGFĀ) pēc vienreizējas ertugliflozīna 15 mg devas lietošanas vidējais ertugliflozīna AUC vērtības pieaugums, salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli nieru darbības rādītāji, bija $\leq 1,7$ reizes. Šāds ertugliflozīna AUC pieaugums nav uzskatāms par klīniski nozīmīgu. Starp dažādu nieru darbības rādītāju grupām nebija vērojamas klīniski nozīmīgas ertugliflozīna C_{max} vērtības atšķirības. Palielinoties nieru darbības traucējumu smagumam, samazinājās ar urīnu 24 stundu laikā izvadītais glikozes daudzums (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nebija ietekmēta ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smagi aknu darbības traucējumi (pamatojoties uz *Child-Pugh* klasifikāciju) neizraisīja ertugliflozīna kopējās iedarbības pastiprināšanos. Salīdzinot ar pētāmajām personām, kurām bija normāli aknu darbības rādītāji, ertugliflozīna AUC bija aptuveni par 13% mazāks, bet C_{max} bija aptuveni par 21% zemāka. Šādu ertugliflozīna kopējās iedarbības samazinājumu neuzskata par klīniski nozīmīgu. Klīniskas pieredzes ar pacientiem, kuriem, vērtējot pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, ir C pakāpes (smagi) aknu darbības traucējumi, nav. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nebija ietekmēta ertugliflozīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām.

Pediātriskā populācija

Ertugliflozīna klīniskie pētījumi ar pediātriskajiem pacientiem nav veikti.

Vecuma, ķermeņa masas, dzimuma un rases ietekme

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums, ķermeņa masa, dzimums un rase klīniski nozīmīgi neietekmē ertugliflozīna farmakokinētiku.

Sitagliptīns

Uzsūkšanās

Pēc 100 mg devas perorālas lietošanas veseliem indivīdiem sitagliptīns strauji uzsūcās, un maksimālā koncentrācija plazmā (T_{max} mediāna) tika konstatēta 1 līdz 4 stundu laikā pēc zāļu lietošanas.

Sitagliptīna vidējā AUC vērtība plazmā bija 8,52 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$, un C_{max} bija 950 nM. Sitagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 87%. Tā kā vienlaicīgi uzņemta maltīte ar augstu tauku saturu neietekmēja sitagliptīna farmakokinētiku, Steglujan var lietot ēdienreizi laikā vai neatkarīgi no ēšanas.

Sitagliptīna AUC plazmā palielinājās devai proporcionālā veidā. Proporcionalitāte devai neapstiprinājās, vērtējot C_{max} un C_{24hr} (C_{max} pieaugums bija lielāks par devai proporcionālu, un C_{24hr} pieaugums bija mazāks par devai proporcionālu).

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc vienreizējas 100 mg lielas intravenozas sitagliptīna devas lietošanas veseliem indivīdiem ir aptuveni 198 l. Sitagliptīna daļa, kas atgriezeniski saistās pie plazmas olbaltumvielām, ir neliela (38%).

Biotransformācija

Sitagliptīns galvenokārt tiek izvadīts neizmainītā veidā ar urīnu, un metabolisms ir mazāk nozīmīgais ceļš. Neizmainītā veidā ar urīnu izdalās aptuveni 79% sitagliptīna.

Pēc [^{14}C]sitagliptīna devas perorālas lietošanas aptuveni 16% radioaktivitātes izdalījās sitagliptīna metabolītu veidā. Minimālā daudzumā konstatēti seši metabolīti, un nav paredzams, ka tiem varētu būt nozīme attiecībā uz sitagliptīnam piemītošo DPP-4 inhibējošo darbību plazmā. *In vitro* pētījumi liecināja, ka galvenais par sitagliptīna metabolismu atbildīgais enzīms ir CYP3A4 un ka tā metabolismā ir iesaistīts arī CYP2C8.

In vitro dati liecināja, ka sitagliptīns nav CYP izoenzīmu CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 vai 2B6 inhibitors un nav arī CYP3A4 un CYP1A2 induktors.

Eliminācija

Pēc [¹⁴C]sitagliptīna devas perorālas lietošanas veseliem indivīdiem aptuveni 100% no ievadītās radioaktivitātes tika izvadīti ar fēcēm (13%) vai urīnu (87%) vienas nedēļas laikā pēc zāļu lietošanas. Šķietamais terminālais $t_{1/2}$ pēc 100 mg lielas sitagliptīna devas perorālas lietošanas bija aptuveni 12,4 stundas. Lietojot vairākas devas, sitagliptīna uzkrāšanās ir minimāla. Renālais klīrens bija aptuveni 350 ml/min.

Sitagliptīna eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm un ietver aktīvu sekrēciju nieru kanāliņos. Sitagliptīns ir cilvēka organisko anjonu transporta proteīna-3 (*human organic anion transporter-3*, hOAT-3) substrāts; šis proteīns varētu būt iesaistīts sitagliptīna izvadīšanā caur nierēm. hOAT-3 klīniskais nozīmīgums sitagliptīna transportēšanā nav noskaidrots. Sitagliptīns ir arī P-gp substrāts, kas var būt iesaistīts arī sitagliptīna izvadīšanas caur nierēm mediēšanā. Tomēr P-gp inhibitors ciklosporīns nemazināja sitagliptīna renālo klīrensu. Sitagliptīns nav OCT2 vai OAT1, vai peptīdu transporta proteīna 1/2 (PEPT1/2) substrāts. *In vitro* sitagliptīns terapeitiski nozīmīgā koncentrācijā plazmā neinhibēja OAT3 ($IC_{50}=160 \mu\text{M}$) vai p-glikoproteīna (līdz $250 \mu\text{M}$) mediēto transportu. Klīniskajā pētījumā sitagliptīns nedaudz ietekmēja digoksīna koncentrāciju plazmā, kas liecina, ka sitagliptīns varētu būt vājš P-gp inhibitors.

Zāļu mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumi ar Steglujan un citām zālēm nav veikti, tomēr šādi pētījumi ir veikti ar aktīvajām vielām atsevišķi.

Ertugliflozīna vērtēšana *in vitro*

In vitro pētījumos ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja un neinaktivēja CYP enzīmus 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 un 3A4 un neinducēja CYP enzīmus 1A2, 2B6 un 3A4. Ertugliflozīns un ertugliflozīna glikuronīdi neinhibēja UGT enzīmus 1A6, 1A9 vai 2B7 aktivitāti *in vitro*. Ertugliflozīns bija vājš UGT enzīmu 1A1 un 1A4 inhibitors *in vitro* augstākās koncentrācijās, kas nav klīniski nozīmīgi. Ertugliflozīna glikuronīdi šīs izoformas neietekmēja. Kopumā ir maz ticams, ka ertugliflozīns ietekmēs to vienlaicīgi lietoto zāļu farmakokinētiku, kuru elimināciju nodrošina šie enzīmi.

Ertugliflozīns vai ertugliflozīna glikuronīdi klīniski nozīmīgā koncentrācijā *in vitro* būtiski neinhibē P-gp, OCT2, OAT1 vai OAT3 transporta molekulas vai transporta polipeptīdus OATP1B1 un OATP1B. Kopumā maz ticams, ka ertugliflozīns varētu ietekmēt vienlaikus lietotu zāļu, kas ir šo transporta molekulu substrāti, farmakokinētiku.

Sitagliptīna vērtēšana *in vitro*

In vitro dati liecina, ka sitagliptīns neinhibē un neinducē CYP450 izoenzīmus. Klīniskos pētījumos sitagliptīns nozīmīgi neietekmēja metformīna, gliburīda, simvastatīna, rosiglitazona, varfarīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, *in vivo* demonstrējot vāju spēju mijiedarboties ar CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 un OCT substrātiem. Sitagliptīns var būt vājš P-gp inhibitors *in vivo*.

Transportvielu pētījumi *in vitro* liecināja, ka sitagliptīns ir P-gp un OAT3 substrāts. OAT3 nodrošinātu sitagliptīna transportu *in vitro* inhibēja probenecīds, lai gan tiek uzskatīts, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir zems. Vienlaicīga OAT3 inhibitoru lietošana *in vivo* nav vērtēta.

Iezīmes pacientiem

Sitagliptīna farmakokinētika veseliem indivīdiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu kopumā bija līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem bez nieru darbības traucējumiem, metabolismam, tai skaitā CYP3A4, ir neliela loma sitagliptīna izvadīšanā. Metabolismam būtiska nozīme sitagliptīna eliminācijā varētu būt smagu nieru darbības traucējumu vai nieru slimības gala stadijā (NSGS).

Salīdzinot ar veselīgiem pacientiem, pacientiem ar $GF\bar{A} \geq 45$ līdz < 90 ml/min, sitagliptīna AUC plazmā palielinājās nenozīmīgi. Tā kā tāda palielināšanās nav klīniski nozīmīga, devu pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība ≤ 9) sitagliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskās pieredzes par šo zāļu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* vērtība >9) nav. Tomēr, tā kā sitagliptīna izvadīšana galvenokārt notiek caur nierēm, nav paredzams, ka smagi aknu darbības traucējumi varētu ietekmēt sitagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki cilvēki

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sitagliptīna farmakokinētiku. Gados vecākām pētāmajām personām (65 līdz 80 gadi) bija aptuveni par 19% augstāka sitagliptīna koncentrācija plazmā nekā gados jaunākām pētāmajām personām.

Pediātriskā populācija

Klīniskie pētījumi ar sitagliptīnu pediātriskajiem pacientiem nav veikti.

Citi pacientu raksturlielumi

Devas pielāgošana atkarībā no dzimuma, rases/etniskās piederības vai ķermeņa masas indeksa (KMI) nav nepieciešama. Pamatojoties uz 1. fāzes farmakokinētikas datu kombinēto analīzi un uz 1. un 2. fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, šiem raksturlielumiem nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz sitagliptīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, akūtu toksicitāti, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ertugliflozīns

Vispārējā toksicitāte

Atkārtotu devu perorālās toksicitātes pētījumi veikti ar pelēm, žurkām un suņiem attiecīgi līdz 13, 26 un 39 nedēļu garumā. Par nevēlamām uzskatāmas toksicitātes pazīmes parasti novēroja, kad vielas kopējā iedarbība 77 vai vairāk reizi pārsniedza nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā (AUC), ja tiek lietota maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (*maximum recommended human dose*, MRHD) 15 mg dienā. Lielākoties toksicitāte bija atbilstoša farmakoloģijai un saistīta ar glikozes zudumu ar urīnu un ietvēra samazinātu dzīvsvāru un tauku daudzumu organismā, pastiprinātu barības uzņemšanu, caureju, dehidratāciju, samazinātu glikozes daudzumu serumā, citu seruma raksturlielumu palielināšanos, kas atspoguļoja pastiprinātu olbaltumvielu metabolismu, glikoneoģenēzi un elektrolītu disbalansu, kā arī ar urīna izvadi saistītas izmaiņas, piemēram, poliūriju, glikozūriju un kalciūriju. Tikai grauzējiem novērotās ar glikozūriju un/vai kalciūriju saistītās mikroskopiskās izmaiņas ietvēra nieru kanāliņu dilatāciju, *zona glomerulosa* hipertrofiju virsnieru dziedzeros (žurkām) un palielinātu trabekulāro kaulaudu daudzumu (žurkām). Izņemot vemšanu, suņiem nebija konstatējama nevēlama toksicitāte, kad vielas kopējā iedarbība 379 reizes pārsniedza nesaistītas vielas kopējo iedarbību (AUC) cilvēka organismā gadījumā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā.

Kancerogenitāte

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar pelēm ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 5, 15 un 40 mg/kg dienā. Lietojot devas līdz 40 mg/kg dienā (kas, pamatojoties uz AUC, aptuveni 41 reizi pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā), netika konstatētas ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskas atrades. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ertugliflozīnu lietoja ar zondi perorāli devās 1,5, 5 un 15 mg/kg dienā. Ar ertugliflozīnu saistītas neoplastiskās atrades ietvēra palielinātu labdabīgas medulāras virsnieru

feohromocitomas sastopamību žurku tēviņiem, kuriem lietoja devu 15 mg/kg dienā. Šī atrade saistīta ar ogļhidrātu malabsorbciju, kā rezultātā bija izmainīta kalcija homeostāze, un to neuzskatīja par būtisku, vērtējot risku cilvēkam. Līmenis, pie kāda nenovēro efektu (*NOEL*; *no-observed-effect level*), attiecībā uz neoplāzijām bija 5 mg/kg dienā (kas aptuveni 16 reižu pārsniedz nesaistītas vielas iedarbību cilvēka organismā, ja lieto MRHD 15 mg dienā).

Mutagenitāte

Ertugliflozīns nebija mutagēns vai klastogēns ar metabolisku aktivizēšanu vai bez tās mikrobioloģiskās reversās mutācijas, *in vitro* citoģenētiskajos (cilvēka limfocītu) un *in vivo* žurku kodoliņu testos.

Reproduktīvā toksikoloģija

Žurku fertilitātes un embrionālās attīstības pētījumā žurku tēviņiem un mātītēm lietoja ertugliflozīnu devās 5, 25 un 250 mg/kg dienā. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (aptuveni 386 reizes pārsniedz nesaistītas vielas kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC salīdzinājumu), ietekmi uz fertilitāti nenovēroja. Ertugliflozīnam nebija nevēlama ietekme uz attīstības rādītājiem žurkām un trušiem, kad vielas iedarbība mātes organismā attiecīgi 239 un 1069 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC. Pētījumā ar žurkām lietojot mātei toksisku devu (250 mg/kg dienā), bija vērojama mazāka augļu dzīvotspēja un lielāka viscerālu patoloģiju sastopamība, kad vielas kopējā iedarbība mātes organismā 510 reižu pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, kurām ertugliflozīnu devā ≥ 100 mg/kg dienā (kas aptuveni 239 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, ja tiek lietota maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), novēroja samazinātu augšanu un attīstību pēc dzimšanas. Lietojot devu 250 mg/kg dienā (kas aptuveni 620 reižu pārsniedz MRHD 15 mg dienā, pamatojoties uz AUC), abu dzimumu dzīvniekiem bija kavēta dzimumbrieduma iestāšanās.

Lietojot ertugliflozīnu jaunām žurkām laika posmā no 21. līdz 90. postnatālajai dienai jeb nieru attīstības periodā, kas cilvēka gadījumā atbilst otrā grūtniecības trimestra vēlīnai fāzei un trešajam grūtniecības trimestrim, tika novērots palielināts nieru svars, nieru blādiņu un kanāliņu dilatācija un nieru kanāliņu mineralizācija, kad zāļu kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 13 reižu pārsniedza to, kādu rada maksimālā klīniskā deva 15 mg dienā. Kad kopējā iedarbība, pamatojoties uz AUC, 817 reižu pārsniedza to, kādu rada MRHD 15 mg dienā, novēroja ietekmi uz kauliem (samazināts augšstilba garums, palielināti augšstilba kaula trabekulārie audi), kā arī pubertātes aizkavēšanos. Pēc 1 mēnesi ilga atlabšanas perioda ietekme uz nierēm un kauliem nebija pilnībā izzudusi.

Sitagliptīns

Kad kopējā sistēmiskā iedarbība 58 reizes pārsniedza kopējo iedarbību cilvēka organismā, grauzējiem novēroja toksisku iedarbību uz nierēm un aknām, savukārt 19 reižu lielāka kopējā iedarbība nekā cilvēka organismā tika noteikta par līmeni, kādā nenovēro efektu. Kad kopējā iedarbība 67 reizes pārsniedza klīniskās kopējās iedarbības līmeni, žurkām novēroja priekšzobu patoloģijas; pamatojoties uz 14 nedēļas ilgu pētījumu ar žurkām, par līmeni, kādā efektu nenovēroja, attiecībā uz šo atradi atzina 58 reizes lielāku kopējo iedarbību. Šo atražu nozīmīgums attiecībā uz cilvēkiem nav zināms. Kad kopējās iedarbības līmenis aptuveni 23 reizes pārsniedza klīniskās kopējās iedarbības līmeni, suņiem novēroja pārejošas ar šo zāļu lietošanu saistītas fiziskas pazīmes, no kurām dažas liecināja par neirotoksicitāti, piemēram, elpošana ar atvērtu muti, siekalošanās, baltu, putainu masu vemšana, ataksija, trīce, samazināta aktivitāte un/vai izliekta ķermeņa poza. Turklāt, lietojot devas, kuru rezultātā radusies kopējā sistēmiskā iedarbība aptuveni 23 reizes pārsniedza kopējās iedarbības līmeni cilvēka organismā, histoloģiski novēroja ļoti nelielu līdz nelielu skeleta muskuļu deģenerāciju. Par līmeni, kurā efektu nenovēroja, attiecībā uz šīm atradēm atzina tādu kopējo iedarbību, kas 6 reizes pārsniedza kopējās klīniskās iedarbības līmeni.

Preklīniskajos pētījumos sitagliptīnam nav konstatēta genotoksiska iedarbība. Sitagliptīns nebija kancerogēns pelēm. Kad kopējā sistēmiskā iedarbība 58 reizes pārsniedza kopējās klīniskās iedarbības līmeni cilvēka organismā, žurkām bija palielināta aknu adenoma un karcinomu sastopamība. Tā kā

žurkām hepatotoksicitātei pierādīta korelācija ar aknu audzēju indukciju, šāda palielināta aknu audzēju sastopamība žurkām, iespējams, bija sekundāra hroniskai toksiskai iedarbībai uz aknām, lietojot tādu lielu devu. Ņemot augsto drošuma robežu (19 reizes pārsniegts līmenis, kādā nenovēro efektu), šādas ar audzēju veidošanos saistītas izmaiņas neuzskata par nozīmīgām cilvēkiem.

Žurku tēviņiem un mātītēm, kuriem sitagliptīnu lietoja pirms pārošanās un tās laikā, nenovēroja nevēlamu ietekmi uz fertilitāti.

Ar žurkām veiktā pre- un postnatālās attīstības pētījumā sitagliptīnam nav konstatēta nevēlama ietekme.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos konstatēta nedaudz palielināta ar šo zāļu lietošanu saistītu augļa ribu patoloģiju sastopamība (iztrūkstošas, hipoplastiskas vai viļņotas ribas) žurku pēcnācējiem, kuru vecāki bijuši pakļauti tādai šo zāļu kopējai sistēmiskajai iedarbībai, kas 29 reizes pārsniedza kopējās iedarbības līmeni cilvēka organismā. Truši novēroja toksicitāti mātes organismā, kad kopējā iedarbība vairāk nekā 29 reizes pārsniedza kopējās iedarbības līmeni cilvēka organismā. Ņemot vērā augstās drošuma robežas, šīs atrades neliecina par nozīmīgu risku attiecībā uz cilvēka reproduktīvajām funkcijām. Sitagliptīns laktācijas periodā vērā ņemamā daudzumā nonāk žurku mātišu pienā (attiecība starp koncentrāciju pienā un koncentrāciju plazmā: 4:1).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kalcija hidroģēnfosfāts (bezūdens)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija stearilfumarāts (E487)
Magnija stearāts (E470b)

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Hidroksiopropilceluloze (E463)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Karnauba vasks (E903)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/PVH/PA/Al blisteri

Iepakojumi pa 14, 28, 30, 84, 90 un 98 apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros.

Iepakojumi pa 30x1 apvalkotajām tabletēm perforētos dozējamo vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 23. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU
LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STEGLUJAN 5 mg/100 mg KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Steglujan 5 mg/100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

STEGLUJAN 5 mg/100 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglujan 5 mg/100 mg tabletes
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

STEGLUJAN 15 mg/100 mg KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
30x1 apvalkotās tabletes
84 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes
98 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Steglujan 15 mg/100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

STEGLUJAN 15 mg/100 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Steglujan 15 mg/100 mg tabletes
ertugliflozinum/sitagliptinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

MSD

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes *ertugliflozinum/sitagliptinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Steglujan un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Steglujan lietošanas
3. Kā lietot Steglujan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Steglujan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Steglujan un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Steglujan

Steglujan satur divas aktīvās vielas – ertugliflozīnu un sitagliptīnu.

- Ertugliflozīns pieder zāļu grupai, ko sauc par nātrija-glikozes ko-transportproteīna-2 (SGLT2; *sodium glucose co-transporter-2*) inhibitoriem.
- Sitagliptīns pieder zāļu grupai, ko sauc par DPP-4 (dipeptidilpeptidāzes-4) inhibitoriem.

Kādam nolūkam lieto Steglujan

- Steglujan pazemina cukura līmeni asinīs pieaugušiem pacientiem (vecumā no 18 gadiem) ar 2. tipa cukura diabētu.
- Ar Steglujan var aizstāt atsevišķu tablešu veidā lietotu ertugliflozīnu un sitagliptīnu.
- Steglujan var lietot vienu pašu vai ar dažām citām zālēm, kuras pazemina cukura līmeni asinīs.
- Steglujan lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uztura un fizisko aktivitāšu plānu.

Kā Steglujan darbojas

- Ertugliflozīns darbojas, bloķējot SGLT2 olbaltumvielu nierēs. Tā rezultātā asinīs esošais cukurs tiek izvadīts no organisma ar urīnu.
- Sitagliptīns palīdz paaugstināt pēc maltītes sintezētā insulīna līmeni. Tas arī samazina organismā sintezētā cukura daudzumu.

Kas ir 2. tipa cukura diabēts?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna vai organismā izveidojies insulīns nedarbojas tik labi, cik vajadzētu. Organismā var veidoties arī pārāk daudz cukura. Ja tā notiek, asinīs uzkrājas cukurs (glikoze). Tas var novest pie būtiskām medicīniskām problēmām, piemēram, sirds slimības, nieru slimības, akluma un vājas asinsrites.

2. Kas Jums jāzina pirms Steglujan lietošanas

Nelietojiet Steglujan šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ertugliflozīnu vai sitagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Steglujan lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijusi maksts vai dzimumlocekļa sēnīšu infekcija;
- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga sirds slimība vai ja Jums ir bijis insults;
- ja Jums pašlaik ir vai kādreiz ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība (piemēram, pankreatīts);
- ja Jums ir 1. tipa cukura diabēts. Steglujan nedrīkst lietot šīs slimības ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat citas zāles cukura diabēta ārstēšanai; lietojot noteiktas zāles, ir lielāks risks, ka var rasties zems cukura līmenis asinīs;
- ja Jūs varētu būt pakļauts dehidratācijas riskam (piemēram, ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos [diurētiskos līdzekļus] vai kas pazemina asinsspiedienu, vai esat vecāks par 65 gadiem). Vaicājiet, kā novērst dehidratāciju;
- ja Jums ir vai ir bijuši žultsakmeņi, atkarība no alkohola vai ļoti augsts triglicerīdu (tauku veids) līmenis asinīs. Šie medicīniskie stāvokļi var palielināt pankreatīta rašanās iespējamību (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir straujš svara zudums, slikta dūša vai vemšana, sāpes vēderā, pārmērīgas slāpes, strauja un dziļa elpošana, apmulsums, neparasta miegainība vai nogurums, saldi smaržojoša elpa, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smarža, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu. Šie simptomi var būt “diabētiskās ketoacidozes” pazīmes — tā ir problēma, kas var rasties saistībā ar diabētu, kad urīnā vai asinīs ir palielināts “ketonvielu” daudzums, ko var konstatēt analīzēs. Diabētiskās ketoacidozes rašanās risks var būt palielināts, ilgstoši badojoties, pārmērīgi lietojot alkoholu, dehidratācijas gadījumā, ja pēkšņi tiek samazināta insulīna deva vai ja ir lielāka nepieciešamība pēc insulīna apjomīgas ķirurģiskas operācijas vai smagas saslimšanas dēļ;
- ja Jums ir bijusi apakšējās ekstremitātes amputācija.

Ir svarīgi regulāri pārbaudīt savas pēdas un ievērot visus veselības aprūpes speciālista sniegtos ieteikumus par pēdu aprūpi un adekvātu hidratāciju. Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja uz pēdām pamanāt brūci vai ādas krāsas maiņu, vai tajās rodas pastiprināta jutība vai sāpes. Daži pētījumi liecina, ka ertugliflozīna lietošana, var sekmēt apakšējās ekstremitātes (galvenokārt kājas pirksta) amputācijas gadījumu skaita palielināšanos.

Ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) gadījumiem pacientiem, kuri saņēmuši sitagliptīnu (skatīt 4. punktu).

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kuras veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var rasties zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija). Ārsts var samazināt Jums insulīna vai citu zāļu devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Glikoze urīnā

Steglujan darbības mehānisma dēļ šo zāļu lietošanas laikā Jūsu urīnā būs konstatējams cukurs (glikoze).

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem. Nav zināms, vai šīs zāles ir drošas un efektīvas lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Steglujan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši svarīgi pastāstīt ārstam:

- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus);
- ja Jūs lietojat citas zāles, kuras samazina cukura daudzumu asinīs, piemēram, insulīnu, vai zāles, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera;
- ja Jūs lietojat digoksīnu (zāles, ko lieto nevienmērīgas sirdsdarbības un citu ar sirdi saistītu traucējumu ārstēšanai). Ja kopā ar Steglujan lietojat digoksīnu, var būt nepieciešams pārbaudīt digoksīna līmeni Jūsu asinīs.

Ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums (vai ja neesat pārliedzināts), konsultējieties ar ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai Steglujan var nodarīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā. Par labāko bērna barošanas veidu, ja lietojat Steglujan, konsultējieties ar ārstu. Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr saistībā ar sitagliptīnu ziņots par reiboni un miegainību, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Steglujan lietošanas laikā Jums ir apreibuma sajūta, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar insulīnu vai zālēm, kas veicina insulīna izdalīšanos no aizkuņģa dziedzera, var izraisīt cukura līmeņa asinīs pārmērīgu pazemināšanos (hipoglikēmiju), kas var radīt tādus simptomus kā trīci, svīšanu un redzes pārrmaiņas un var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Steglujan

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz jālieto

- Steglujan ieteicamā deva ir viena tablete vienreiz dienā.
- Jums lietojamā Steglujan deva ir atkarīga no Jūsu stāvokļa un tā, cik daudz ertugliflozīna un sitagliptīna nepieciešams, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs.
- Jūsu ārsts parakstīs Jums atbilstošu zāļu devu. Nemainiet zāļu devu, ja vien tā rīkoties nav licis ārsts.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tableti; ja Jums ir grūtības norīt tableti, to var sadalīt vai sasmalcināt.
- Lietojiet vienu tableti katru rītu. Centieties lietot zāles vienā un tajā pašā laikā; tas Jums palīdzēs atcerēties par zāļu lietošanu.
- Tableti var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.
- Steglujan lietošanas laikā Jums jāturpina ievērot uztura un fizisko aktivitāšu plānu.

Ja esat lietojis Steglujan vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Steglujan pārāk daudz, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Steglujan

Ja esat aizmirsis lietot vienu devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja tuvojās nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un turpiniet lietot zāles pēc ierastās shēmas.

Nelietojiet dubultu devu (divas devas vienā dienā), lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Steglujan

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, nekonsultējoties ar ārstu. Ja Jūs pārtraucat lietot zāles, var paaugstināties cukura līmenis Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet lietot Steglujan un nekavējoties vērsieties pie ārsta, ja pamanāt jebkuru no šādām būtiskām blakusparādībām:

- stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kas var izstarot uz muguru, kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai bez tā, jo tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) pazīmes;
- smaga alerģiska reakcija (biežums nav zināms), kas ietver izsitumus, nātreni, pūšļus uz ādas/ ādas lobīšanos un sejas, lūpu, mēles un rīkles pietūkumu, kas var izraisīt apgrūtinātu elpošanu vai rīšanu. Ārsts Jums var parakstīt zāles alerģiskas reakcijas ārstēšanai un citas zāles diabēta ārstēšanai.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet lietot šīs zāles un sazinieties ar ārstu.

Ja Jums ir jebkura no tālāk minētajām būtiskajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu:

Diabētiskā ketoacidoze (reti, var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Šīs ir diabētiskās ketoacidozes pazīmes (skatīt arī punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā"):

- paaugstināts "ketonvielu" līmenis urīnā vai asinīs;
- straujš svara zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- sāpes vēderā;
- pārmērīgas slāpes;
- strauja un dziļa elpošana;
- apmulsums;
- neparasta miegainība vai nogurums;
- salda elpas smarža, salda vai metāliska garša mutē vai atšķirīga urīna vai sviedru smaka.

Tā var rasties neatkarīgi no glikozes līmeņa asinīs. Jūsu ārsts var lemt uz laiku vai pavisam pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Steglujan.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai tuvāko slimnīcu.

Ja konstatējat tālāk minētās blakusparādības, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams:

Dehidratācija (pārāk liels ūdens zudums no organisma; bieži, var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Dehidratācijas simptomi ir, piemēram, šādi:

- sausa mute;
- apreibuma, noreibuma vai vājuma sajūta, it īpaši pieceļoties stāvus;
- ģībonis.

Lielāka dehidratācijas iespējamība ir šādos gadījumos:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi;
- ja Jūs lietojat zāles, kas veicina urīna veidošanos (diurētiskos līdzekļus) vai pazemina asinsspiedienu;
- ja esat 65 gadus vecs vai vecāks.

Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija; bieži)

Ārsts Jums pastāstīs, kā novērst zemu cukura līmeni asinīs un kā rīkoties, ja rodas kāds no tālāk minētajiem simptomiem vai pazīmēm. Ārsts var samazināt Jums insulīna vai citu diabēta ārstēšanai paredzēto zāļu devu.

Zemam cukura līmenim asinīs var būt šādas pazīmes un simptomi:

- galvassāpes;
- miegainība;
- aizkaitināmība;
- izsalkums;
- reibonis;
- apmulsums;
- svīšana;
- nervozitāte;
- vājums;
- paātrināta sirdsdarbība.

Ja pamanāt jebkuru no iepriekš minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu, cik drīz vien iespējams.

Citas blakusparādības iekļauj

Ļoti bieži:

- maksts sēnīšu infekcija (piena sēnīte);
- zems cukura līmenis asinīs.

Bieži:

- dzimumlocekļa sēnīšu infekcijas;
- izmaiņas urinēšanā, arī neatliekama vajadzība urinēt biežāk, lielākā apjomā vai naktī;
- slāpes;
- maksts nieze;
- asinsanalīzēs var būt urīnvielas daudzuma izmaiņas asinīs;
- asinsanalīzēs var būt kopējā un sliktā holesterīna (tā dēvētā ZBL – asinīs esošu tauku veids) daudzuma izmaiņas;
- asinsanalīzēs var būt sarkano asins šūnu daudzuma (tā dēvētā – hemoglobīna) izmaiņas asinīs ;
- aizcietējums;
- meteorisms;
- plaukstu vai kāju pietūkums;
- gripa;
- galvassāpes;
- augšējo elpceļu infekcija;

- aizlikts vai tekošs deguns un rīkles iekaisums;
- osteoartrīts;
- sāpes rokās vai kājās;
- slikta dūša/vemšana.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsanalīzēs var būt ar nieru darbību saistītas izmaiņas (piemēram, “kreatinīns”);
- sāpes urinācijas laikā;
- sāpes vēderā;
- caureja;
- miegainība;
- sausa mute;
- reibonis;
- nieze.

Reti

- samazināts trombocītu skaits.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru darbības traucējumi (dažkārt ar nepieciešamību pēc dialīzes);
- sāpes locītavās;
- muskuļu sāpes;
- muguras sāpes;
- intersticiāla plaušu slimība;
- bullozais pemfigoīds (ādas bojājums ar pūšļu veidošanos).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, [izmantojot V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmu. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Steglujan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja iepakojums ir bojāts vai redzamas pazīmes, kas liecina par iepakojuma atvēršanu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Steglujan satur

- Aktīvās vielas ir ertugliflozīns un sitagliptīns.
 - Katra Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotā tablete satur 5 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā).

- Katra Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotā tablete satur 15 mg ertugliflozīna (ertugliflozīna L-piroglutamīnskābes veidā) un 100 mg sitagliptīna (sitagliptīna fosfāta monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze (E460), kalcija hidrogēnfosfāts (bezūdens), kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija stearilfumarāts (E487), magnija stearāts (E470b).
 - Tabletes apvalks: hipromeloze (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172), karnauba vasks (E903).

Steglujan ārējais izskats un iepakojums

- Steglujan 5 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir bēšas, 12,0 x 7,4 mm, mandļveida apvalkotās tabletes ar iespaidumu “554” vienā pusē un gludas otrā pusē.
- Steglujan 15 mg/100 mg apvalkotās tabletes ir brūnas, 12,0 x 7,4 mm, mandļveida apvalkotās tabletes ar iespaidumu “555” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Steglujan tabletes ir pieejamas Al/PVH/PA/Al blisteros. Iepakojuma izmēri ir 14, 28, 30, 84, 90 un 98 apvalkotās tabletes neperforētos blisteros un 30x1 apvalkotās tabletes perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Schering-Plough Labo N.V.
 Industriepark 30 - Zone A
 2220 Heist-op-den-Berg
 Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Nemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC*) novērtējuma ziņojumu par ertugliflozīna/sitagliptīna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Vēl arvien notiekoša klīniskā pētījuma starpposma dati par ertugliflozīna/sitagliptīna pievienošanu esošajai terapijai pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un pierādītu kardiovaskulāru slimību anamnēzē, liecina, ka pacientiem, kuri ārstēti ar ertugliflozīnu/sitagliptīnu, ir aptuveni 1,2-1,6 reizes lielāks apakšējās ekstremitātes amputācijas risks. Lielāks amputāciju risks ar ertugliflozīnu ir pamatots arī ar plašiem drošuma datiem. Informācija esošajā zāļu aprakstā “ilgtermiņa klīniskajos pētījumos ar citu SGLT2 inhibitoru novērots lielāks apakšējo ekstremitāšu (galvenokārt kāju pirkstu) amputācijas gadījumu skaits” nav pietiekama. Tādēļ nav pieņemams gaidīt līdz 2020. gadam, kad tiks iesniegti MK-8835-004 / B1521021 pētījuma galīgie rezultāti. Attiecīgi jāpārskata zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts par apakšējās ekstremitātes amputācijām un lietošanas instrukcija jāatjaunina saskaņā ar zāļu aprakstu.

CHMP piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ertugliflozīnu/sitagliptīna, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ertugliflozīnu/sitagliptīnu, ir labvēlīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.