

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten  
Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 5 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).

### Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 15 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

### Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Beige, amandelvormige, filmomhulde tabletten van 12,0 x 7,4 mm met aan één kant '554' gestanst en aan de andere kant glad.

### Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten

Bruine, amandelvormige, filmomhulde tabletten van 12,0 x 7,4 mm met aan één kant '555' gestanst en aan de andere kant glad.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Steglujan is geïndiceerd bij volwassenen van 18 jaar en ouder met type 2-diabetes mellitus als aanvulling op een dieet en lichaamsbeweging ter verbetering van de bloedglucoseregulatie:

- wanneer metformine en/of een sulfonyleureum (SU) en een van de afzonderlijke bestanddelen van Steglujan niet voldoende bloedglucoseregulatie geven;
- bij patiënten die al worden behandeld met de combinatie van ertugliflozine en sitagliptine als afzonderlijke tabletten.

(Voor onderzoeksresultaten ten aanzien van combinaties en effecten op bloedglucoseregulatie, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1)

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De aanbevolen startdosering is eenmaal daags 5 mg ertugliflozine/100 mg sitagliptine. Bij patiënten die de startdosering verdragen, kan de dosis worden verhoogd naar eenmaal daags 15 mg ertugliflozine/100 mg sitagliptine, indien aanvullende bloedglucoseregulatie nodig is.

Voor patiënten die worden behandeld met ertugliflozine en die worden overgezet op Steglujan, kan de dosis van ertugliflozine worden gehandhaafd.

Wanneer Steglujan wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog kan een lagere dosis van insuline of van het insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verlagen (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8).

Bij patiënten met volumedepletie wordt aanbevolen deze toestand te corrigeren voordat met Steglujan wordt begonnen (zie rubriek 4.4).

Als er een dosis wordt vergeten, dient die te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. Patiënten mogen geen twee doses Steglujan op dezelfde dag innemen.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Beoordeling van de nierfunctie wordt aanbevolen vóór het starten met Steglujan en daarna periodiek (zie rubriek 4.4).

Starten met dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van minder dan 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een creatinineklaring (CrCL) van minder dan 60 ml/min (zie rubriek 4.4).

Steglujan dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend minder is dan 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of de CrCL aanhoudend minder is dan 45 ml/min.

De vastedosiscombinatie van ertugliflozine en sitagliptine mag niet worden gebruikt bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, met eindstadium nierfalen (*end-stage renal disease*, ESRD) of bij patiënten die worden gedialyseerd. Bij deze patiënten is ertugliflozine naar verwachting niet effectief.

#### *Leverfunctiestoornis*

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis is geen dosisaanpassing van Steglujan nodig. Steglujan is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen (≥ 65 jaar)*

Op basis van leeftijd wordt geen dosisaanpassing van Steglujan aanbevolen. Oudere patiënten hebben een grotere kans op een verminderde nierfunctie. Omdat na het starten met ertugliflozine afwijkingen in de nierfunctie kunnen optreden en omdat van sitagliptine bekend is dat het in aanzienlijke mate via de nieren wordt uitgescheiden, dient de nierfunctie bij ouderen vaker te worden gecontroleerd. Er moet rekening worden gehouden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Er is beperkte ervaring met Steglujan bij patiënten van ≥ 75 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Steglujan bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Steglujan dient eenmaal daags oraal in de ochtend te worden ingenomen, met of zonder voedsel. In geval van slikproblemen kan de tablet worden gebroken of fijngemalen omdat het een toedieningsvorm met directe afgifte is.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Steglujan dient niet te worden gebruikt bij patiënten met type 1-diabetes mellitus.

#### Acute pancreatitis

Gebruik van dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -remmers is in verband gebracht met een risico op het ontstaan van acute pancreatitis. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige buikpijn. Verdwijnen van pancreatitis is waargenomen na stopzetting van sitagliptine (met of zonder ondersteunende behandeling), maar er zijn zeer zeldzame gevallen van necrotiserende of hemorrhagische pancreatitis en/of overlijden gemeld. Indien pancreatitis wordt vermoed, dienen Steglujan en andere mogelijk verdachte geneesmiddelen te worden stopgezet; indien acute pancreatitis is bevestigd, mag Steglujan niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

#### Hypotensie/volumedepletie

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie. Daarom kan na het starten van Steglujan symptomatische hypotensie optreden (zie rubriek 4.8), in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCL van minder dan 60 ml/min), oudere patiënten (≥ 65 jaar), patiënten die diuretica gebruiken of patiënten met een voorgeschiedenis van hypotensie die een bloeddrukverlagende behandeling krijgen. Alvorens met Steglujan te beginnen, dient de volumestatus te worden beoordeeld en indien nodig te worden gecorrigeerd. Controleer na het starten van de behandeling regelmatig op tekenen en symptomen.

Als gevolg van het werkingsmechanisme van ertugliflozine, veroorzaakt het een osmotische diurese, verhoogt het de serumcreatinine en verlaagt het de eGFR. De verhoging van serumcreatinine en daling in eGFR waren groter bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

In geval van aandoeningen die kunnen leiden tot vochtverlies (bijv. gastro-intestinale ziekte), wordt voor patiënten die Steglujan krijgen een zorgvuldige controle van de volumestatus (bijv. lichamelijk onderzoek, metingen van de bloeddruk, laboratoriumtests waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Steglujan dient te worden overwogen totdat het vochtverlies is gecorrigeerd.

#### Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van DKA, waaronder levensbedreigende en fatale gevallen, zijn gemeld in klinische onderzoeken en postmarketing bij patiënten die werden behandeld met natrium-glucosecotransporter-2 (SGLT2) -remmers, en er zijn gevallen gemeld in klinische onderzoeken met ertugliflozine. In een aantal gevallen was de presentatie van de aandoening atypisch met slechts matig verhoogde bloedglucosewaarden, lager dan 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker optreedt bij hogere doses ertugliflozine.

Er moet rekening gehouden worden met het risico op diabetische ketoacidose in het geval van niet-specifieke symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, moeilijke ademen, verwardheid, ongebruikelijke vermoeidheid of slaperigheid. Patiënten dienen onmiddellijk te worden onderzocht op ketoacidose als deze symptomen optreden, ongeacht de bloedglucosespiegel.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met Steglujan onmiddellijk te worden gestaakt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor grote operatieve ingrepen of acute ernstige medische ziekten. In beide gevallen kan de behandeling met Steglujan opnieuw worden gestart zodra de toestand van de patiënt zich heeft gestabiliseerd.

Vóór aanvang van de behandeling met Steglujan dient rekening te worden gehouden met factoren in de anamnese van de patiënt die predisponeren voor ketoacidose.

Patiënten die mogelijk een hoger risico op DKA hebben, zijn patiënten met een lage bèta-celfunctiereserve (bijv. patiënten met type 2-diabetes met een lage C-peptide of latente auto-immune diabetes bij volwassenen (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot een beperkte inname van voedsel of ernstige dehydratie, patiënten bij wie de doses insuline zijn verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte vanwege een acute medische ziekte, operatie of alcoholmisbruik. SGLT2-remmers moeten bij deze patiënten met voorzichtigheid worden gebruikt.

Opnieuw starten van een behandeling met een SGLT2-remmer bij patiënten met eerdere DKA tijdens een behandeling met een SGLT2-remmer wordt niet aanbevolen, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor wordt vastgesteld en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van Steglujan bij patiënten met type 1-diabetes zijn niet vastgesteld en Steglujan mag niet worden gebruikt voor de behandeling van patiënten met type 1-diabetes. Beperkte gegevens uit klinische onderzoeken wijzen erop dat DKA vaak optreedt wanneer patiënten met type 1-diabetes worden behandeld met SGLT2-remmers.

#### Amputaties van de onderste ledematen

In een lopend klinisch onderzoek naar ertugliflozine toegevoegd aan de bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes met een voorgeschiedenis van vastgestelde hart- en vaatziekte, werd een ongeveer 1,2-1,6-voudige stijging waargenomen in het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) bij patiënten die behandeld werden met ertugliflozine. In langdurige klinische onderzoeken met een andere SGLT2-remmer is ook een stijging in het aantal gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) waargenomen. Omdat een onderliggend mechanisme niet is vastgesteld zijn de risicofactoren, naast de algemene risicofactoren, voor amputatie onbekend.

Houd voor het starten van ertugliflozine/sitagliptine rekening met factoren in de voorgeschiedenis van de patiënt die het risico op amputatie kunnen verhogen. Als voorzorgsmaatregel moet worden overwogen om patiënten met een hoger risico op amputatie zorgvuldig te controleren en om patiënten voor te lichten over het belang van routinematige preventieve voetverzorging en het in stand houden van een toereikend vochtgehalte. Ook moet overwogen worden om de behandeling met ertugliflozine/sitagliptine te stoppen bij patiënten bij wie zich voorvallen ontwikkelen die vooraf kunnen gaan aan amputatie, zoals huidzweer op de onderste ledematen, infectie, osteomyelitis of gangreen.

#### Verminderde nierfunctie

De werkzaamheid van ertugliflozine is afhankelijk van de nierfunctie, en de werkzaamheid is verminderd bij patiënten die een matige nierfunctiestoornis hebben en waarschijnlijk afwezig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Steglujan mag niet worden gestart bij patiënten met een eGFR lager dan 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCL lager dan 60 ml/min. Steglujan dient te worden stopgezet wanneer de eGFR aanhoudend lager is dan 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of de CrCl aanhoudend lager is dan 45 ml/min vanwege een vermindering van de werkzaamheid.

Controle van de nierfunctie wordt als volgt aanbevolen:

- vóór het starten van Steglujan en periodiek tijdens de behandeling (zie rubriek 4.2);
- vaker bij patiënten met een eGFR lager dan 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of een CrCl lager dan 60 ml/min.

#### Hypoglykemie bij gelijktijdig gebruik van insuline en insulinesecretagogen

Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog, waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Hypoglykemie is waargenomen wanneer sitagliptine werd gebruikt in combinatie met insuline of een sulfonyleureum. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie tot een minimum te beperken wanneer het wordt gebruikt in combinatie met Steglujan (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

#### Genitale mycotische infecties

Ertugliflozine verhoogt het risico op genitale mycotische infecties. In onderzoeken met SGLT2-remmers hadden patiënten met een voorgeschiedenis van genitale mycotische infecties en onbesneden mannen meer kans op ontwikkeling van genitale mycotische infecties (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen op gepaste wijze te worden gecontroleerd en behandeld.

#### Urineweginfecties

Uitscheiding van glucose via de urine kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op urineweginfecties.

De incidentie van urineweginfecties was niet opvallend anders in de groepen met 5 mg en 15 mg ertugliflozine (4,0 % en 4,1 %) en de placebogroep (3,9 %). De meeste gevallen waren licht of matig en er werd geen ernstig geval gemeld. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met ertugliflozine dient te worden overwogen bij het behandelen van pyelonefritis of urosepsis.

#### Overgevoeligheidsreacties

Postmarketing zijn bij patiënten die met sitagliptine werden behandeld ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld (zie rubriek 4.8). Deze reacties omvatten anafylaxie, angio-oedeem en exfoliatieve huidaandoeningen, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson. Het ontstaan van deze reacties trad op binnen de eerste 3 maanden na het starten van de behandeling, met enkele meldingen van optreden na de eerste dosis. Indien een overgevoeligheidsreactie wordt vermoed, dient het gebruik van Steglujan te worden gestaakt. Andere mogelijke oorzaken van het voorval dienen te worden beoordeeld en er dient een andere behandeling voor diabetes te worden opgestart.

#### Bulleus pemfigoïd

Postmarketing zijn er meldingen gedaan van bulleus pemfigoïd bij patiënten die DPP-4-remmers gebruiken waaronder sitagliptine. Indien bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient het gebruik van Steglujan te worden gestaakt.

#### Ouderen

Oudere patiënten kunnen een verhoogd risico op volumedepletie hebben. Patiënten van 65 jaar en ouder die werden behandeld met ertugliflozine hadden een hogere incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie dan jongere patiënten. Steglujan heeft naar verwachting een verminderde werkzaamheid bij oudere patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Hartfalen

De ervaring in New York Heart Association (NYHA) klasse I-II is beperkt, en er is geen ervaring in klinische onderzoeken met Steglujan in NYHA klasse III-IV.

#### Laboratoriumuitslagen urine

Als gevolg van het werkingsmechanisme van ertugliflozine zullen patiënten die Steglujan gebruiken positief testen op glucose in hun urine. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

#### Interferentie met 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) -gehaltebepaling

Bepaling van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-gehaltebepaling wordt niet aanbevolen, aangezien metingen van 1,5-AG onbetrouwbaar zijn voor de beoordeling van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen onderzoeken naar farmacokinetische geneesmiddelinteracties met Steglujan uitgevoerd; er zijn echter wel dergelijke onderzoeken uitgevoerd met ertugliflozine en sitagliptine, de afzonderlijke werkzame bestanddelen van Steglujan.

#### Ertugliflozine

##### Farmacodynamische interacties

###### *Diuretica*

Ertugliflozine kan het diuretische effect van diuretica versterken en kan het risico op dehydratie en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

###### *Insuline en insulinesecretagogen*

Insuline en insulinesecretagogen, zoals sulfonyleureumderivaten, veroorzaken hypoglykemie. Ertugliflozine kan het risico op hypoglykemie verhogen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met insuline en/of een insulinesecretagoog. Daarom kan een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen wanneer het wordt gebruikt in combinatie met Steglujan (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

##### Farmacokinetische interacties

###### Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van ertugliflozine

Metabolisme door UGT1A9 en UGT2B7 is het voornaamste klaringsmechanisme van ertugliflozine.

Onderzoeken naar interacties opgezet met een enkelvoudige dosis die werden uitgevoerd bij gezonde proefpersonen, wijzen erop dat de farmacokinetiek van ertugliflozine niet wordt gewijzigd door sitagliptine, metformine, glimepiride of simvastatine.

Toediening van meerdere doses rifampicine (een UGT- en CYP-inductor) vermindert de AUC en  $C_{max}$  van ertugliflozine met respectievelijk 39 % en 15 %. Deze vermindering in blootstelling wordt niet als klinisch relevant beschouwd en daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Een klinisch relevant effect met andere inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) wordt niet verwacht.

De invloed van UGT-remmers op de farmacokinetiek van ertugliflozine is niet klinisch onderzocht, maar een mogelijke toename van blootstelling aan ertugliflozine door UGT-remming wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

###### Effecten van ertugliflozine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Onderzoeken naar interacties die werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers duiden erop dat ertugliflozine geen klinisch relevant effect had op de farmacokinetiek van sitagliptine, metformine en glimepiride.

Gelijktijdige toediening van simvastatine met ertugliflozine resulteerde in een toename in de AUC en  $C_{max}$  van simvastatine van respectievelijk 24 % en 19 %, en in een toename van de AUC en de  $C_{max}$  van simvastatinezuur van respectievelijk 30 % en 16 %. Het mechanisme voor de kleine verhogingen van simvastatine en simvastatinezuur is niet bekend en wordt niet tot stand gebracht door middel van OATP-remming door ertugliflozine. Deze toenames worden niet als klinisch van belang beschouwd.

## Sitagliptine

### Farmacokinetische interacties

#### Effecten van andere geneesmiddelen op sitagliptine

Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine, en metabolisme is een ondergeschikte route. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat het voornaamste enzym dat verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine CYP3A4 is, met een bijdrage van CYP2C8.

Metabolisme kan een belangrijkere rol spelen bij de eliminatie van sitagliptine in het geval van een ernstige nierfunctiestoornis of bij eindstadium nierfalen (ESRD). Daarom is het mogelijk dat krachtige CYP3A4-remmers (d.w.z. ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromycine) de farmacokinetiek van sitagliptine kunnen veranderen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD. Interactie-onderzoeken die uitgevoerd werden bij patiënten met type 2-diabetes of gezonde vrijwilligers suggereren dat metformine en ciclosporine geen klinisch relevant effect hadden op de farmacokinetiek van sitagliptine.

#### Effecten van sitagliptine op andere geneesmiddelen

In geneesmiddelinteractie-onderzoeken had sitagliptine geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van de volgende middelen: metformine, rosiglitazon, glibenclamide, simvastatine, warfarine en orale anticonceptiva.

*Digoxine*: Sitagliptine had een klein effect op de plasmaconcentraties van digoxine. Na toediening van 0,25 mg digoxine gelijktijdig met 100 mg sitagliptine per dag gedurende 10 dagen was de plasma-AUC van digoxine toegenomen met gemiddeld 11 % en de plasma- $C_{max}$  met gemiddeld 18 %. Er wordt geen dosisaanpassing voor digoxine aanbevolen. Patiënten met een risico op toxiciteit door digoxine dienen hier echter regelmatig op te worden gecontroleerd wanneer sitagliptine en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Steglujan bij zwangere vrouwen. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van ertugliflozine bij zwangere vrouwen. Gebaseerd op resultaten van dieronderzoek kan ertugliflozine invloed hebben op de ontwikkeling en rijping van de nieren (zie rubriek 5.3). Steglujan mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Er is geen informatie over de aanwezigheid van Steglujan of de afzonderlijke bestanddelen ervan in moedermelk, de effecten op het kind dat borstvoeding krijgt, of de effecten op de melkproductie. Er zijn geen onderzoeken bij zogende dieren uitgevoerd met de gecombineerde bestanddelen van Steglujan. Ertugliflozine en sitagliptine zijn aanwezig in de melk van zogende ratten. Ertugliflozine heeft geleid tot effecten op nakomelingen van zogende ratten.

Farmacologisch gemedieerde effecten werden waargenomen bij jonge ratten die met ertugliflozine werden behandeld (zie rubriek 5.3). Aangezien de rijping van nieren bij de mens *in utero* plaatsvindt en gedurende de eerste 2 levensjaren waarin mogelijk blootstelling door borstvoeding plaatsvindt, kan een risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Steglujan mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Vruchtbaarheid

Het effect van Steglujan op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. In dieronderzoek zijn geen effecten van ertugliflozine of sitagliptine op de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).



#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Steglujan heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines dient er echter rekening mee te worden gehouden dat met sitagliptine duizeligheid en slaperigheid zijn gemeld. Daarnaast dienen patiënten te worden gewaarschuwd voor het risico op hypoglykemie wanneer Steglujan wordt gebruikt in combinatie met insuline of een insulinesecretagoog en voor het verhoogde risico op bijwerkingen die te maken hebben met volumedepletie, zoals houdingsafhankelijke duizeligheid (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

##### Ertugliflozine en sitagliptine

De veiligheid van gelijktijdig toegediende ertugliflozine en sitagliptine is geëvalueerd bij 990 patiënten met type 2-diabetes mellitus die gedurende 26 weken werden behandeld in drie onderzoeken: een factoryeel onderzoek naar ertugliflozine 5 mg of 15 mg in combinatie met sitagliptine 100 mg eenmaal daags vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen, een placebogecontroleerd onderzoek naar ertugliflozine 5 mg of 15 mg als add-on-behandeling bij sitagliptine 100 mg en metformine eenmaal daags, en een placebogecontroleerd onderzoek naar initiële behandeling met ertugliflozine 5 mg of 15 mg eenmaal daags in combinatie met sitagliptine 100 mg eenmaal daags (zie rubriek 5.1). De incidentie van en het type bijwerkingen in deze drie onderzoeken waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gezien met ertugliflozine en worden hieronder beschreven in tabel 1. Er werden geen aanvullende bijwerkingen vastgesteld in deze drie onderzoeken waarin ook sitagliptine was opgenomen, in vergelijking met de drie placebogecontroleerde onderzoeken met ertugliflozine (zie hieronder).

##### Ertugliflozine

##### *Samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken*

De primaire beoordeling van de veiligheid werd uitgevoerd in een samenvoeging van drie 26 weken durende, placebogecontroleerde onderzoeken. Ertugliflozine werd in één onderzoek gebruikt als monotherapie en in twee onderzoeken als add-on-behandeling (zie rubriek 5.1). Deze gegevens geven de blootstelling van 1029 patiënten aan ertugliflozine weer, met een gemiddelde blootstellingsduur van ongeveer 25 weken. Patiënten kregen eenmaal daags ertugliflozine 5 mg (N=519), ertugliflozine 15 mg (N=510) of placebo (N=515).

De meest gerapporteerde bijwerkingen in het onderzoeksprogramma waren vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen. Ernstige diabetische ketoacidose trad zelden op. Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' voor de frequenties en zie rubriek 4.4.

##### Sitagliptine

Ernstige bijwerkingen waaronder pancreatitis en overgevoelighedsreacties zijn gemeld. Hypoglykemie is gemeld in combinatie met sulfonylureum (4,7 %-13,8 %) en insuline (9,6 %) (zie rubriek 4.4).

##### Tabel met bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn gerangschikt volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOK). De frequentie categorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Zeer vaak	Vulvovaginale mycotische infectie en andere genitale mycotische infecties bij vrouwen <sup>*,†, 1</sup>
Vaak	Balanitiscandida en andere genitale mycotische infecties bij mannen <sup>*,†, 1</sup>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden	Trombocytopenie <sup>2</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties <sup>*,a,2</sup>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypoglykemie <sup>*,†,1,2</sup>
Zelden	Diabetische ketoacidose <sup>*,†, 1</sup>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak	Hoofdpijn <sup>2</sup>
Soms	Duizeligheid <sup>2</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Niet bekend	Interstitiële longziekte <sup>a,2</sup>
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Soms	Obstipatie <sup>2</sup>
Niet bekend	Braken <sup>a,2</sup>
Niet bekend	Acute pancreatitis <sup>a,*,b,2</sup>
Niet bekend	Fatale en niet-fatale hemorrhagische en necrotiserende pancreatitis <sup>*,a,2</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Pruritus <sup>a,2</sup>
Niet bekend	Angio-oedeem <sup>a,*,2</sup>
Niet bekend	Rash <sup>a,*,2</sup>
Niet bekend	Urticaria <sup>a,*,2</sup>
Niet bekend	Cutane vasculitis <sup>a,*,2</sup>
Niet bekend	Exfoliatieve huidaandoeningen waaronder syndroom van Stevens-Johnson <sup>a,*,2</sup>
Niet bekend	Bulleus pemfigoïd <sup>a,*,2</sup>
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	
Niet bekend	Artralgie <sup>a,2</sup>
Niet bekend	Myalgie <sup>a,2</sup>
Niet bekend	Rugpijn <sup>a,2</sup>
Niet bekend	Artropathie <sup>a,2</sup>
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak	Volumedepletie <sup>*,†,1</sup>

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Vaak Soms  Niet bekend Niet bekend	Toename in de hoeveelheid urine en frequenter urineren <sup>‡,1</sup> Dysurie <sup>1</sup> , bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd <sup>†,1</sup> Verminderde nierfunctie <sup>a,2</sup> Acuut nierfalen <sup>a,2</sup>
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Vaak	Vulvovaginale pruritus <sup>1</sup>
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak	Dorst <sup>§,1</sup>
<b>Onderzoeken</b>	
Vaak	Serumlipiden veranderd <sup>¶,1</sup> , hemoglobine verhoogd <sup>**1</sup> , BUN verhoogd <sup>¶¶1</sup>

<sup>1</sup> Bijwerking met ertugliflozine.

<sup>2</sup> Bijwerking met sitagliptine.

\* Zie rubriek 4.4.

† Zie onderstaande subrubrieken voor aanvullende informatie.

‡ Omvat: pollakisurie, sterke aandrang tot mictie, polyurie, urine-output verhoogd en nachtelijke mictie.

§ Omvat: dorst en polydipsie.

¶ De gemiddelde procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk voor LDL-C 5,8 % en 8,4 % versus 3,2 %, en voor totaal cholesterol 2,8 % en 5,7 % versus 1,1 %; echter, voor HDL-C 6,2 % en 7,6 % versus 1,9 %. De mediane procentuele veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg versus placebo waren respectievelijk triglyceriden -3,9 % en -1,7 % versus 4,5 %.

\*\* Het aantal personen met ten minste 1 verhoging in hemoglobine > 1,24 mmol/l (2,0 g/dl) was hoger in de ertugliflozine 5 mg en 15 mg groepen (respectievelijk 4,7 % en 4,1 %) vergeleken met de placebogroep (0,6 %).

¶¶ Het aantal personen met op enig moment een verhoging van BUN-waarden van  $\geq 50$  % en de waarde > ULN, was numeriek hoger in de ertugliflozine 5 mg groep en hoger in de 15 mg groep (respectievelijk 7,9 % en 9,8 %) vergeleken met de placebogroep (5,1 %).

<sup>a</sup> Bijwerkingen werden vastgesteld door middel van postmarketingbewaking.

<sup>b</sup> Zie *TECOS-onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid* hieronder.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### Volumedepletie (ertugliflozine)

Ertugliflozine veroorzaakt een osmotische diurese, wat kan leiden tot intravasculaire volumecontractie en bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie. In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van bijwerkingen gerelateerd aan volumedepletie (dehydratie, houdingsafhankelijke duizeligheid, presyncope, syncope, hypotensie en orthostatische hypotensie) laag (< 2 %) en niet opmerkelijk verschillend in de ertugliflozine- en placebogroepen. In de subgroep analyses in de bredere samenvoeging van fase 3-onderzoeken hadden proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, proefpersonen  $\geq 65$  jaar en proefpersonen die diuretica gebruikten een hogere incidentie van volumedepletie in de ertugliflozinegroepen dan in de vergelijkingsgroep (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Bij proefpersonen met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bedroeg de incidentie 5,1 %, 2,6 % en 0,5 % voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en de vergelijkingsgroep en voor proefpersonen met een eGFR van 45 tot < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bedroeg de incidentie respectievelijk 6,4 %, 3,7 % en 0 %.

### Hypoglykemie (ertugliflozine)

In de samenvoeging van placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van gedocumenteerde hypoglykemie verhoogd bij ertugliflozine 5 mg en 15 mg (5,0 % en 4,5 %) vergeleken met placebo (2,9 %). In deze populatie bedroeg de incidentie van ernstige hypoglykemie in elke groep 0,4 %. Wanneer ertugliflozine gebruikt werd als monotherapie was de incidentie van hypoglykemische voorvallen in de ertugliflozine-groepen 2,6 % in beide groepen en 0,7 % in de placebogroep. Wanneer het werd gebruikt als add-on met metformine, was de incidentie van hypoglykemische voorvallen

7,2 % in de ertugliflozine 5 mg groep, 7,8 % in de ertugliflozine 15 mg groep en 4,3 % in de placebogroep.

Wanneer ertugliflozine werd toegevoegd aan metformine en vergeleken met sulfonyleureum was de incidentie van hypoglykemie hoger voor sulfonyleureum (27 %) dan voor ertugliflozine (voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg respectievelijk 5,6 % en 8,2 %).

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis die insulines, SU of meglitinides als achtergrondmedicatie gebruikten, was gedocumenteerde hypoglykemie voor ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo respectievelijk 36 %, 27 % en 36 % (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.5).

#### Diabetische ketoacidose (ertugliflozine)

In het klinische programma voor ertugliflozine werd ketoacidose vastgesteld bij 3 van de 3409 (0,1 %) met ertugliflozine behandelde patiënten en 0,0 % van de met de comparator behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

#### Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd en niergerelateerde voorvallen (ertugliflozine)

Aanvankelijke stijgingen in de gemiddelde creatinine en dalingen in de gemiddelde eGFR bij patiënten die werden behandeld met ertugliflozine waren over het algemeen van voorbijgaande aard tijdens continue behandeling. Patiënten met een bij aanvang matige nierfunctiestoornis hadden grotere gemiddelde veranderingen die niet terugkeerden naar de uitgangswaarden in week 26; deze veranderingen waren reversibel na stopzetting van de behandeling.

Niergerelateerde bijwerkingen (bijv. acuut nierletsel, nierfunctiestoornis, acuut pre-nierfalen) kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met ertugliflozine, vooral bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis: bij hen bedroeg de incidentie van niergerelateerde bijwerkingen bij patiënten die met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo werden behandeld respectievelijk 2,5 %, 1,3 % en 0,6 %.

#### Genitale mycotische infecties (ertugliflozine)

In de samenvoeging van drie placebogecontroleerde klinische onderzoeken traden genitale mycotische infecties bij vrouwen (bijv. genitale candidiasis, genitale schimmelinfectie, vaginale infectie, vulvitis, vulvovaginale candidiasis, vulvovaginale mycotische infectie, vulvovaginitis) op bij respectievelijk 9,1 %, 12 % en 3,0 % van de vrouwen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Bij vrouwen kwam stopzetting vanwege genitale mycotische infecties voor bij respectievelijk 0,6 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo (zie rubriek 4.4).

In dezelfde samenvoeging traden genitale mycotische infecties bij mannen (bijv. balanitis candida, balanopostitis, genitale infectie, genitale schimmelinfectie) op bij respectievelijk 3,7 %, 4,2 % en 0,4 % van de mannen die werden behandeld met ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en placebo. Genitale mycotische infecties bij mannen traden vaker op bij onbesneden mannen. Bij mannen kwamen stopzettingen vanwege genitale mycotische infecties voor bij respectievelijk 0,2 % en 0 % van de patiënten die werden behandeld met ertugliflozine en placebo. In zeldzame gevallen werd phimosis gemeld en soms werd circumcisie uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

#### Sitagliptine

Naast de hierboven in de tabel beschreven bijwerkingen waren infectie van de bovenste luchtwegen en nasofaryngitis bijwerkingen die gemeld werden ongeacht het causale verband met de medicatie en die optraden bij ten minste 5% en vaker bij patiënten behandeld met sitagliptine. Aanvullende bijwerkingen die gemeld werden ongeacht het causale verband met de medicatie die vaker optraden bij patiënten behandeld met sitagliptine (onder het niveau van 5 %, maar optredend met een incidentie van > 0,5 % hoger met sitagliptine dan in de controlegroep) waren osteoarthritis en pijn in extremiteit.

Sommige bijwerkingen werden vaker waargenomen in onderzoeken naar combinatiegebruik van sitagliptine met andere antidiabetica dan in onderzoeken naar sitagliptine als monotherapie. Deze

bijwerkingen omvatten hypoglykemie (frequentie zeer vaak met de combinatie sulfonylureum en metformine), griep (vaak met insuline (met of zonder metformine)), misselijkheid en braken (vaak met metformine), flatulentie (vaak met metformine of pioglitazon), obstipatie (vaak met de combinatie van sulfonylureum en metformine), perifeer oedeem (vaak met pioglitazon of de combinatie van pioglitazon en metformine), somnolentie en diarree (soms met metformine), en droge mond (soms met insuline (met of zonder metformine)).

#### *TECOS (onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten met sitagliptine)*

In het onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid met sitagliptine (TECOS) werden 7332 patiënten behandeld met sitagliptine 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de eGFR bij de baseline  $\geq 30$  en  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was) en werden 7339 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie behandeld met placebo. Beide behandelingen werden aanvullend gegeven naast de regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van ernstige ongewenste voorvallen bij patiënten die sitagliptine kregen was vergelijkbaar met die bij patiënten die de placebo kregen.

In de 'intention-to-treat'-populatie was bij patiënten die bij aanvang van het onderzoek insuline en/of een sulfonylureum gebruikten de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,7 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 2,5 % bij de patiënten die placebo kregen. Bij de patiënten die bij aanvang van het onderzoek geen insuline en/of een sulfonylureum gebruikten was de incidentie van ernstige hypoglykemie 1,0 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,7 % bij de patiënten die placebo kregen. De incidentie van bij toewijzing bevestigde pancreatitis was 0,3 % bij patiënten die sitagliptine kregen en 0,2 % bij de patiënten die placebo kregen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Pas in geval van een overdosering van Steglujan de gebruikelijke ondersteunende maatregelen toe (bijv. verwijderen van niet-opgenomen materiaal uit het maag-darmkanaal, gebruikmaking van klinische monitoring waaronder het verkrijgen van een electrocardiogram en instellen van een ondersteunende behandeling) zoals vereist door de klinische toestand van de patiënt.

#### Ertugliflozine

Ertugliflozine vertoonde geen toxiciteit bij gezonde proefpersonen bij enkelvoudige orale doses van maximaal 300 mg en meervoudige doses van maximaal 100 mg per dag gedurende 2 weken. Er werden geen mogelijke acute symptomen en tekenen van overdosering vastgesteld. Verwijdering van ertugliflozine door middel van hemodialyse is niet onderzocht.

#### Sitagliptine

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken bij gezonde proefpersonen werden enkelvoudige doses van maximaal 800 mg sitagliptine toegediend. In één onderzoek met een dosis van 800 mg sitagliptine werden minimale toenames in de QTc waargenomen die niet als klinisch relevant werden beschouwd. In klinische onderzoeken is geen ervaring met doses hoger dan 800 mg. In fase 1-onderzoeken met meervoudige doses werden geen dosisgerelateerde klinische ongewenste voorvallen waargenomen met sitagliptine in doses van maximaal 600 mg per dag gedurende perioden van maximaal 10 dagen en 400 mg per dag gedurende perioden van maximaal 28 dagen.

Sitagliptine is matig dialyseerbaar. In klinische onderzoeken werd ongeveer 13,5 % van de dosis verwijderd gedurende een hemodialysesessie van 3 tot 4 uur. Indien klinisch aangewezen kan langdurigere hemodialyse worden overwogen. Het is niet bekend of sitagliptine dialyseerbaar is door peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt voor diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, ATC-code: A10BD24.

#### Werkingsmechanisme

Steglijan is een combinatie van twee bloedglucoseverlagende middelen met aanvullende werkingsmechanismen ter verbetering van de bloedglucoseregulatie bij patiënten met type 2-diabetes: ertugliflozine, een SGLT2-remmer, en sitagliptinefosfaat, een DPP-4-remmer.

#### Ertugliflozine

SGLT2 is de belangrijkste transporter die verantwoordelijk is voor de heropname van glucose uit het glomerulaire filtraat terug in de bloedsomloop. Ertugliflozine is een krachtige, selectieve en reversibele remmer van SGLT2. Door SGLT2 te remmen, vermindert ertugliflozine de renale herabsorptie van gefilterde glucose en verlaagt de renale drempel voor glucose, en daardoor neemt de uitscheiding van glucose via de urine toe.

#### Sitagliptine

Sitagliptine is lid van een klasse van orale antihyperglykemische middelen die dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) -remmers worden genoemd. De verbetering in bloedglucoseregulatie die met dit geneesmiddel wordt waargenomen, kan worden gemedieerd door de concentraties van actieve incretinehormonen te verhogen. Incretinehormonen, waaronder glucagon-like peptide-1 (GLP-1) en glucose-afhankelijk insulintropisch polypeptide (GIP), worden gedurende de hele dag afgegeven door de darmen, en de concentraties nemen toe als reactie op een maaltijd. De incretinen maken deel uit van een endogeen systeem dat een rol speelt bij de fysiologische regulering van de glucosehomeostase. Bij normale of verhoogde bloedglucosespiegels verhogen GLP-1 en GIP de insulinesynthese en -afgifte door de bètacellen in de pancreas door intracellulaire signaalroutes waarbij cyclisch AMP betrokken is. In diermodellen van type 2-diabetes is aangetoond dat behandeling met GLP-1 of met DPP-4-remmers de reactiviteit van bètacellen op glucose verbetert en de biosynthese en afgifte van insuline stimuleert. Bij hogere insulineconcentraties wordt de glucoseopname door weefsels versterkt. Daarnaast verlaagt GLP-1 de afscheiding van glucagon uit de alfacellen van de pancreas. Verlaagde glucagonconcentraties, in combinatie met hogere insulineconcentraties, leiden tot een verminderde glucoseproductie in de lever, wat resulteert in een verlaging van de bloedglucosespiegels. De effecten van GLP-1 en GIP zijn glucoseafhankelijk, van dien aard dat wanneer de bloedglucoseconcentraties laag zijn, stimulatie van de afgifte van insuline en onderdrukking van de afscheiding van glucagon door GLP-1 niet worden waargenomen. Voor zowel GLP-1 als GIP wordt de stimulatie van insulineafgifte versterkt als de glucose boven de normale concentraties stijgt. Verder vermindert GLP-1 de normale glucagonreactie op hypoglykemie niet. De activiteit van GLP-1 en GIP wordt beperkt door het DPP-4-enzym, dat de incretinehormonen snel hydrolyseert om inactieve producten te produceren. Sitagliptine voorkomt de hydrolyse van incretinehormonen door DPP-4, en verhoogt zo de plasmaconcentraties van de actieve vormen van GLP-1 en GIP. Door de concentraties van actieve incretinen te verhogen, verhoogt sitagliptine de afgifte van insuline en verlaagt het de glucagonconcentraties op een glucoseafhankelijke manier. Bij patiënten met type 2 diabetes met hyperglykemie leiden deze veranderingen in de insuline- en glucagonconcentraties tot een lagere concentratie hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) en een lagere nuchtere en postprandiale glucoseconcentratie. Het glucoseafhankelijke mechanisme van sitagliptine verschilt van het mechanisme van sulfonyleureum, wat de afscheiding van insuline ook verhoogt als de glucosespiegels laag zijn en wat kan leiden tot hypoglykemie bij patiënten met type 2 diabetes en bij normale personen. Sitagliptine is een krachtige en zeer selectieve remmer van het enzym DPP-4, maar bij therapeutische concentraties worden de nauwverwante enzymen DPP-8 of DPP-9 niet geremd.

In een onderzoek van twee dagen bij gezonde proefpersonen verhoogde sitagliptine alleen de concentraties actief GLP-1, terwijl metformine alleen de concentraties actief en totaal GLP-1 in vergelijkbare mate verhoogde. Gelijktijdige toediening van sitagliptine en metformine had een additief

effect op de concentraties actief GLP-1. Sitagliptine, maar niet metformine, verhoogde de concentraties actief GIP.

### Farmacodynamische effecten

#### Ertugliflozine

##### *Uitscheiding van glucose via de urine en urinevolume*

Bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes mellitus werden na toediening van enkelvoudige en meervoudige doses ertugliflozine dosisafhankelijke stijgingen in de hoeveelheid van in de urine uitgescheiden glucose waargenomen. Dosis-responsmodellering geeft aan dat ertugliflozine 5 mg en 15 mg leiden tot een bijna maximale uitscheiding van glucose in de urine (UGE, urinary glucose excretion) bij patiënten met type 2-diabetes mellitus, wat respectievelijk 87 % en 96 % van de maximale remming oplevert.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Ertugliflozine in combinatie met sitagliptine*

De werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met sitagliptine zijn onderzocht in 3 multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en met een actieve comparator gecontroleerde klinische fase 3-onderzoeken met 1985 patiënten met type 2-diabetes. In de 3 onderzoeken varieerde de rassenverdeling van 72,9 % tot 90,4 % blank, 0,0 % tot 20,3 % Aziatisch, 1,9 % tot 4,5 % zwart en 4,8 % tot 5,4 % overige. De populatie bestond voor 15,6 % tot 36,1 % uit Latijns-Amerikaanse patiënten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in deze 3 onderzoeken varieerde van 55,1 tot 59,1 jaar (spreiding 21 jaar tot 85 jaar). In de 3 onderzoeken was 16,2 % tot 29,9 % van de patiënten  $\geq 65$  jaar en 2,3 % tot 2,8 % was  $\geq 75$  jaar.

##### *Factorieel onderzoek met ertugliflozine en sitagliptine as add-on combinatiebehandeling met metformine*

In totaal namen 1233 patiënten met type 2-diabetes deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, actief gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine 5 mg of 15 mg in combinatie met sitagliptine 100 mg vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen. Patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine als monotherapie ( $\geq 1500$  mg/dag) werden gerandomiseerd naar een van de vijf actieve behandelingsarmen: ertugliflozine 5 mg of 15 mg, sitagliptine 100 mg, of sitagliptine 100 mg in combinatie met 5 mg of 15 mg ertugliflozine toegediend eenmaal daags als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine (zie tabel 2).

**Tabel 2: Resultaten in week 26 van een factorieel onderzoek met ertugliflozine en sitagliptine als add-on combinatiebehandeling met metformine vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen als monotherapie\***

	<b>Ertugliflozine 5 mg</b>	<b>Ertugliflozine 15 mg</b>	<b>Sitagliptine 100 mg</b>	<b>Ertugliflozine 5 mg + Sitagliptine 100 mg</b>	<b>Ertugliflozine 15 mg + Sitagliptine 100 mg</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Verandering ten opzichte van de Verskil met	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Sitagliptine				-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
Ertugliflozine 5 mg				-0,5 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)	
Ertugliflozine 15 mg (LS-gemiddelde <sup>†</sup> , 95 %-BI)					-0,4 <sup>‡</sup> (-0,6, -0,3)
<b>Patiënten [N (%)] met HbA1c &lt; 7 %</b>	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 <sup>§</sup> (52,3)	120 <sup>§</sup> (49,2)
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>N = 250</b>	<b>N = 248</b>	<b>N = 247</b>	<b>N = 243</b>	<b>N = 244</b>
Uitgangswaarde (gemiddelde)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde <sup>†</sup> ) Verskil met sitagliptine (LS-gemiddelde <sup>†</sup> , 95 %-BI)	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
				-1,8 <sup>‡</sup> (-2,5, -1,2)	-2,3 <sup>‡</sup> (-2,9, -1,6)

\* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

<sup>†</sup> Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, baseline-eGFR en de interactie van tijd naar behandeling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vergeleken met de controlegroep.

<sup>§</sup> p < 0,001 vergeleken met de overeenkomende dosis ertugliflozine of sitagliptine (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multi-pele imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

#### *Ertugliflozine als add-on combinatiebehandeling met metformine en sitagliptine*

In totaal namen 463 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met metformine ( $\geq 1500$  mg/dag) en sitagliptine 100 mg eenmaal daags deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine. De patiënten werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg of placebo, eenmaal daags toegediend als aanvulling op voortzetting van een achtergrondbehandeling met metformine en sitagliptine (zie tabel 3).



**Tabel 3: Resultaten in week 26 van een add-on onderzoek naar ertugliflozine in combinatie met metformine en sitagliptine\***

	<b>Ertugliflozine 5 mg</b>	<b>Ertugliflozine 15 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,1	8,0	8,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde <sup>†</sup> )	-0,8	-0,9	-0,1
Verschil met placebo (LS-gemiddelde <sup>†</sup> , 95 %-BI)	-0,7 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,5)	-0,8 <sup>‡</sup> (-0,9, -0,6)	
<b>Patiënten [N (%)] met HbA1c &lt; 7 %</b>	50 (32,1) <sup>‡</sup>	61 (39,9) <sup>‡</sup>	26 (17,0)
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>N = 156</b>	<b>N = 153</b>	<b>N = 153</b>
Uitgangswaarde (gemiddelde)	87,6	86,6	86,5
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde <sup>†</sup> )	-3,3	-3,0	-1,3
Verschil met placebo (LS-gemiddelde <sup>†</sup> , 95 %-BI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-2,6, -1,4)	-1,7 <sup>‡</sup> (-2,3, -1,1)	

\* N omvat alle gerandomiseerde, behandelde patiënten die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

<sup>†</sup> Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd voor behandeling, tijd, eerdere bloedglucoseverlagende medicatie.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vergeleken met placebo.

#### *Combinatiebehandeling van ertugliflozine en sitagliptine*

In totaal namen 291 patiënten met type 2-diabetes die onvoldoende onder controle waren met een dieet en lichaamsbeweging deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd, 26 weken durend onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ertugliflozine in combinatie met sitagliptine. Deze patiënten, die geen bloedglucoseverlagende achtergrondbehandeling kregen, werden gerandomiseerd naar ertugliflozine 5 mg of ertugliflozine 15 mg in combinatie met sitagliptine (100 mg) of naar placebo, eenmaal daags (zie tabel 4).

**Tabel 4: Resultaten in week 26 van een onderzoek naar combinatiebehandeling met ertugliflozine en sitagliptine\***

	<b>Ertugliflozine 5 mg + sitagliptine</b>	<b>Ertugliflozine 15 mg + sitagliptine</b>	<b>Placebo</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 96</b>
Uitgangswaarde (gemiddelde)	8,9	9,0	9,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde <sup>†</sup> )	-1,6	-1,7	-0,4
Verschil met placebo (LS-gemiddelde <sup>†</sup> en 95% BI)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,5, -0,8)	-1,2 <sup>‡</sup> (-1,6, -0,9)	
<b>Patiënten [n (%)] met HbA1c &lt; 7 %</b>	35 <sup>§</sup> (35,7)	30 <sup>§</sup> (31,3)	8 (8,3)
<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>N = 98</b>	<b>N = 96</b>	<b>N = 97</b>
Baseline (gemiddelde)	90,8	91,3	95,0
Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde (LS-gemiddelde <sup>†</sup> )	-2,9	-3,0	-0,9
Verschil met placebo (LS-gemiddelde <sup>†</sup> , 95 %-BI)	-2,0 <sup>‡</sup> (-3,0, -1,0)	-2,1 <sup>‡</sup> (-3,1, -1,1)	

\* N omvat alle patiënten die ten minste één dosis van het onderzoeksmiddel kregen en die ten minste één meting van de uitkomstvariabele hadden.

<sup>†</sup> Kleinstekwadratengemiddelden gecorrigeerd op basis van een longitudinaal model met voorwaarden voor behandeling, tijd en de interactie van tijd naar behandeling.

<sup>‡</sup> p < 0,001 vergeleken met placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 vergeleken met placebo (gebaseerd op gecorrigeerde *odds-ratio*-vergelijkingen van een logistisch regressiemodel met multiële imputatie voor ontbrekende gegevenswaarden).

#### *Nuchtere plasmaglucose*

In drie placebogecontroleerde onderzoeken resulteerde ertugliflozine in statistisch significante dalingen in de FPG. Voor ertugliflozine 5 mg en 15 mg bedroegen de voor placebo gecorrigeerde

dalingen in FPG respectievelijk 1,92 en 2,44 mmol/l als monotherapie, 1,48 en 2,12 mmol/l als add-on bij metformine en 1,40 en 1,74 mmol/l als add-on bij metformine en sitagliptine.

De combinatie van ertugliflozine en sitagliptine resulteerde in significant grotere dalingen in de FPG vergeleken met sitagliptine of ertugliflozine alleen of placebo. De combinatie van ertugliflozine 5 of 15 mg en sitagliptine resulteerde in incrementele dalingen in de FPG van 0,46 tot 0,65 mmol/l vergeleken met ertugliflozine alleen of 1,02 tot 1,28 mmol/l vergeleken met sitagliptine alleen. De voor placebo gecorrigeerde dalingen van ertugliflozine 5 of 15 mg in combinatie met sitagliptine waren 2,16 en 2,56 mmol/l.

#### *Werkzaamheid bij patiënten met HbA1c $\geq$ 10 % bij aanvang*

In het onderzoek bij patiënten die onvoldoende onder controle waren met metformine en met een HbA1c bij aanvang van 7,5-11,0 %, in de subgroep patiënten met een HbA1c bij aanvang van  $\geq$  10 % resulteerde de combinatie van ertugliflozine 5 mg of 15 mg met sitagliptine in dalingen in HbA1c van respectievelijk 2,35 % en 2,66 %, vergeleken met 2,10 %, 1,30 % en 1,82 % voor respectievelijk ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 15 mg en sitagliptine alleen.

#### *Postprandiale glucose*

Bij gebruik als monotherapie resulteerden ertugliflozine 5 en 15 mg in statistisch significante voor placebo gecorrigeerde dalingen in de 2-uurs postprandiale glucose (PPG) van 3,83 en 3,74 mmol/l.

De combinatie van ertugliflozine 5 of 15 mg met sitagliptine resulteerde in statistisch significante voor placebo gecorrigeerde dalingen in de 2-uurs PPG van 3,46 en 3,87 mmol/l.

#### *Bloeddruk*

Na 26 weken behandeling resulteerde de combinatie van ertugliflozine 5 mg of 15 mg en sitagliptine 100 mg in statistisch significante dalingen in de systolische bloeddruk (SBP) vergeleken met alleen sitagliptine (respectievelijk -2,8 en -3,0 mmHg voor E5/S100 en E15/S100) of placebo (respectievelijk -4,4 en -6,4 mmHg voor E5/S100 en E15/S100). Wanneer het daarnaast werd toegevoegd aan achtergrondbehandeling met metformine en sitagliptine, resulteerden ertugliflozine 5 mg en 15 mg in statistisch significante voor placebo afgetrokken dalingen in SBP van respectievelijk 2,9 mmHg en 3,9 mmHg.

#### *Subgroepanalyse*

Bij patiënten met type 2-diabetes die werden behandeld met ertugliflozine in combinatie met sitagliptine was de verbetering in HbA1c vergelijkbaar in de subgroepen gedefinieerd volgens leeftijd, geslacht, ras en duur van de type 2-diabetes mellitus.

#### *TECOS-onderzoek naar cardiovasculaire veiligheid*

TECOS was een gerandomiseerd onderzoek bij 14.671 patiënten in de 'intention-to-treat'-populatie met een HbA1c van  $\geq$  6,5 tot 8,0% bij wie cardiovasculaire ziekte was vastgesteld en die sitagliptine (7332) 100 mg per dag (of 50 mg per dag indien de eGFR bij aanvang  $\geq$  30 en  $<$  50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> was) of placebo (7339) kregen als aanvulling op de gebruikelijke regionale standaardzorg voor HbA1c en cardiovasculaire risicofactoren. Patiënten met een eGFR van  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> mochten niet aan het onderzoek deelnemen. In de onderzoekspopulatie waren 2004 patiënten in de leeftijd van  $\geq$  75 jaar en 3324 patiënten met een nierfunctiestoornis (eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) opgenomen.

Tijdens het onderzoek was het totale geschatte gemiddelde (SD) verschil in HbA1c tussen de sitagliptinegroep en placebogroep 0,29 % (0,01), 95 %-BI (-0,32, -0,27);  $p <$  0,001. Het primaire cardiovasculaire eindpunt was een samenstelling van het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Secundaire cardiovasculaire eindpunten waren onder andere het eerste optreden van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte; het eerste optreden van de individuele onderdelen van de primaire samenstelling; overlijden ongeacht de oorzaak; en ziekenhuisopnamen voor congestief hartfalen.

Na een mediane follow-upperiode van 3 jaar werd de kans op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen of de kans op ziekenhuisopname voor hartfalen niet hoger door het gebruik van sitagliptine wanneer dit als aanvulling op de standaardzorg werd gegeven, in vergelijking met de standaardzorg zonder sitagliptine bij patiënten met type 2-diabetes (zie tabel 5).

**Tabel 5: Percentages van samengestelde cardiovasculaire uitkomsten en belangrijke secundaire uitkomsten**

	Sitagliptine 100 mg		Placebo		Hazardratio (95 %-BI)	p-waarde <sup>†</sup>
	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*	N (%)	Incidentiecijfers per 100 patiëntjaren*		
<b>Analyse in de 'intention-to-treat'-populatie</b>						
<b>Aantal patiënten</b>	7332		7339			
<b>Primair samengesteld eindpunt</b> (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
<b>Secundair samengesteld eindpunt</b> (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
<b>Secundaire uitkomst</b>						
Cardiovasculair overlijden	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Alle myocardinfarcten (fataal en niet-fataal)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Alle beroertes (fataal en niet-fataal)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Overlijden ongeacht de oorzaak	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Ziekenhuisopname voor hartfalen <sup>‡</sup>	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

\* Incidentiecijfer per 100 patiëntjaren is berekend als  $100 \times$  (totaal aantal patiënten met  $\geq 1$  voorval tijdens in aanmerking komende blootstellingsperiode per totaal aantal patiëntjaren van follow-upperiode).

<sup>†</sup> Op basis van een Cox-model dat is gestratificeerd naar regio. Voor samengestelde eindpunten komen de p-waarden overeen met een 'non-inferiority'-test die moet aantonen dat de hazardratio lager is dan 1,3. Voor alle andere eindpunten komen de p-waarden overeen met een test voor verschillen in hazardratio.

<sup>‡</sup> De analyse van ziekenhuisopname voor hartfalen werd aangepast voor een voorgeschiedenis van hartfalen bij aanvang van het onderzoek.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Steglujan in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van type 2-diabetes (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Steglujan

Van Steglujan is aangetoond dat het bio-equivalent is aan gelijktijdige toediening van overeenkomende doses ertugliflozine en sitagliptine tabletten.

De effecten van een vetrijke maaltijd op de farmacokinetiek van ertugliflozine en sitagliptine bij toediening als Steglujan tabletten zijn vergelijkbaar met de effecten die zijn gemeld voor de afzonderlijke tabletten. Toediening van Steglujan met voedsel verlaagde de  $C_{\max}$  van ertugliflozine met 29 % en had geen betekenisvol effect op de  $AUC_{\text{inf}}$  van ertugliflozine of op de  $AUC_{\text{inf}}$  en  $C_{\max}$  van sitagliptine.

## Ertugliflozine

### Algemene inleiding

De farmacokinetiek van ertugliflozine is bij gezonde proefpersonen en patiënten met type 2-diabetes vergelijkbaar. De gemiddelde AUC en  $C_{\max}$  in het plasma bij *steady-state* bedroegen respectievelijk 398 ng·u/ml en 81 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 5 mg ertugliflozine en respectievelijk 1193 ng·u/ml en 268 ng/ml bij behandeling met eenmaal daags 15 mg ertugliflozine. De *steady-state* wordt 4 tot 6 dagen na eenmaal daagse toediening van ertugliflozine bereikt. Ertugliflozine vertoont geen tijdsafhankelijke farmacokinetiek en accumuleert in plasma tot 10-40 % na meervoudige toediening.

### Absorptie

Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 5 mg en 15 mg ertugliflozine werden de piekplasmaconcentraties (mediane  $T_{\max}$ ) van ertugliflozine in nuchtere toestand 1 uur na de dosis bereikt. De  $C_{\max}$  en AUC van ertugliflozine in het plasma stijgen op dosisproportionele wijze na enkelvoudige doses van 0,5 mg tot 300 mg en na meervoudige doses van 1 mg tot 100 mg. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ertugliflozine na toediening van een dosis van 15 mg is ongeveer 100 %.

Toediening van ertugliflozine met een vetrijke en calorierijke maaltijd verlaagt de  $C_{\max}$  van ertugliflozine met 29 % en verlengt de  $T_{\max}$  met 1 uur, maar verandert de AUC niet vergeleken met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op de farmacokinetiek van ertugliflozine wordt niet als klinisch relevant beschouwd en ertugliflozine kan worden toegediend met of zonder voedsel. In klinische fase 3-onderzoeken werd ertugliflozine toegediend zonder rekening te houden met maaltijden.

Ertugliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en ‘breast cancer resistance protein’ (BCRP)-transporters.

### Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij *steady-state* van ertugliflozine na een intraveneuze dosis bedraagt 86 l. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine bedraagt 93,6 % en is onafhankelijk van de plasmaconcentraties van ertugliflozine. De plasma-eiwitbinding wordt niet betekenisvol veranderd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De verhouding bloed/plasmaconcentratie van ertugliflozine is 0,66.

Ertugliflozine is *in vitro* geen substraat van organische aniontransporters (OAT1, OAT3), organische kationtransporters (OCT1, OCT2) of organische aniontransporterende polypeptiden (OATP1B1, OATP1B3).

### Biotransformatie

Metabolisme is het voornaamste klaringsmechanisme voor ertugliflozine. De belangrijkste metabole route voor ertugliflozine is UGT1A9- en UGT2B7-gemedieerde O-glucuronidering tot twee glucuroniden die farmacologisch inactief zijn bij klinisch relevante concentraties. CYP-gemedieerd (oxidatief) metabolisme van ertugliflozine is minimaal (12 %).

### Eliminatie

De gemiddelde systemische plasmaklaring na een intraveneuze dosis van 100 µg bedroeg 11 l/u. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met type 2-diabetes en een normale nierfunctie werd geschat op 17 uur, gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse. Na toediening van een orale [ $^{14}\text{C}$ ] ertugliflozineoplossing aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 41 % en 50 % van de aan het

geneesmiddel gerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in respectievelijk de feces en de urine. Slechts 1,5 % van de toegediende dosis werd uitgescheiden als onveranderde ertugliflozine in de urine en 34 % als onveranderde ertugliflozine in de feces, wat waarschijnlijk het gevolg is van uitscheiding via de gal van glucuronidemetabolieten en vervolgens hydrolyse naar de moederverbinding.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

In een klinisch farmacologisch fase 1-onderzoek bij patiënten met type 2-diabetes en een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zoals bepaald aan de hand van de eGFR) waren de gemiddelde toenames in de AUC van ertugliflozine na toediening van een enkelvoudige dosis van 15 mg ertugliflozine  $\leq 1,7$ -voudig, vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie. Deze toenames in de AUC van ertugliflozine worden niet als klinisch relevant beschouwd. Er waren geen klinisch betekenisvolle verschillen in de  $C_{\max}$ -waarden van ertugliflozine tussen de groepen met een verschillende nierfunctie. De uitscheiding van glucose in 24-uurs urine nam af naarmate de nierfunctiestoornis ernstiger was (zie rubriek 4.4). De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

#### *Leverfunctiestoornis*

Een matige leverfunctiestoornis (gebaseerd op de Child-Pugh-classificatie) leidde niet tot een toename van de blootstelling aan ertugliflozine. De AUC van ertugliflozine nam af met ongeveer 13 % en de  $C_{\max}$  nam af met ongeveer 21 % vergeleken met proefpersonen met een normale leverfunctie. Deze afname in de blootstelling aan ertugliflozine wordt niet als klinisch betekenisvol beschouwd. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een Child-Pugh klasse C (ernstige) leverfunctiestoornis. De plasma-eiwitbinding van ertugliflozine werd niet beïnvloed bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen onderzoeken met ertugliflozine bij pediatrische patiënten uitgevoerd.

#### *Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras*

Gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse hebben leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van ertugliflozine.

### Sitagliptine

#### Absorptie

Na orale toediening van een dosis van 100 mg aan gezonde proefpersonen werd sitagliptine snel geabsorbeerd, waarbij de piekplasmaconcentraties (mediane  $T_{\max}$ ) 1 tot 4 uur na de dosis optraden. De gemiddelde plasma-AUC van sitagliptine bedroeg  $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{u}$  en de  $C_{\max}$  bedroeg 950 nM. De absolute biologische beschikbaarheid van sitagliptine bedraagt ongeveer 87 %. Aangezien gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd met sitagliptine geen effect op de farmacokinetiek had, kan Steglujan met of zonder voedsel worden toegediend.

De plasma-AUC van sitagliptine nam op dosisproportionele wijze toe. Dosisproportionaliteit werd niet vastgesteld voor de  $C_{\max}$  en  $C_{24\text{u}}$  ( $C_{\max}$  nam meer dan dosisproportioneel toe en de  $C_{24\text{u}}$  nam minder dan dosisproportioneel toe).

#### Distributie

Het gemiddelde distributievolume bij steady-state na een enkelvoudige intraveneuze dosis sitagliptine van 100 mg aan gezonde proefpersonen is ongeveer 198 l. De fractie van reversibel aan plasma-eiwitten gebonden sitagliptine is gering (38 %).

#### Biotransformatie

Sitagliptine wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in de urine, en metabolisme is een minder belangrijke route. Ongeveer 79 % van sitagliptine wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Na een orale dosis [<sup>14</sup>C]-sitagliptine werd ongeveer 16 % van de radioactiviteit als metabolieten van sitagliptine uitgescheiden. Zes metabolieten werden in sporenconcentraties gedetecteerd en dragen naar verwachting niet bij aan de DPP-4-remmende activiteit van sitagliptine in het plasma. Uit *in-vitro*-onderzoeken bleek dat het voornaamste enzym dat verantwoordelijk is voor het beperkte metabolisme van sitagliptine CYP3A4 was, met een bijdrage van CYP2C8.

Uit *in-vitro*-gegevens is gebleken dat sitagliptine geen remmer is van de CYP iso-enzymen CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 of 2B6, en geen inductor is van CYP3A4 en CYP1A2.

#### Eliminatie

Na toediening van een orale dosis [<sup>14</sup>C]-sitagliptine aan gezonde proefpersonen, werd ongeveer 100% van de toegediende radioactiviteit binnen één week na toediening met de feces (13%) of urine (87%) uitgescheiden. De schijnbare terminale  $t_{1/2}$  na een orale dosis van 100 mg sitagliptine bedroeg ongeveer 12,4 uur. Accumulatie van sitagliptine na meervoudige doses is slechts minimaal. De renale klaring was ongeveer 350 ml/min.

Eliminatie van sitagliptine vindt voornamelijk plaats via renale excretie waarbij actieve tubulaire secretie een rol speelt. Sitagliptine is een substraat voor humane organische aniontransporter-3 (hOAT-3), dat een rol kan spelen bij de renale uitscheiding van sitagliptine. De klinische relevantie van hOAT-3 bij sitagliptinetransport is niet vastgesteld. Sitagliptine is ook een substraat van P-gp, dat eveneens betrokken kan zijn bij de mediëring van de renale uitscheiding van sitagliptine. Echter, ciclosporine, een P-gp-remmer, verminderde de renale klaring van sitagliptine niet. Sitagliptine is geen substraat voor OCT2 of OAT1 of peptidetransporter 1/2 (PEPT1/2) -transporters. *In vitro* gaf sitagliptine bij therapeutisch relevante plasmaconcentraties geen remming van het door OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) of p-glycoproteïne (tot  $250 \mu M$ ) gemedieerde transport. In een klinisch onderzoek had sitagliptine een gering effect op de plasmaconcentraties digoxine, wat erop wijst dat sitagliptine een lichte remmer van P-gp kan zijn.

#### Geneesmiddelinteracties

Er zijn geen onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Steglujan en andere geneesmiddelen; dergelijke onderzoeken zijn echter wel uitgevoerd met de afzonderlijke werkzame bestanddelen.

#### *In vitro* beoordeling van ertugliflozine

In *in-vitro*-onderzoeken remden of inactiveerden ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden de CYP's 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 of 3A4 niet, en induceerden ze de CYP's 1A2, 2B6 of 3A4 niet. Ertugliflozine en ertugliflozineglucuroniden remden *in vitro* de activiteit van de UGT's 1A6, 1A9 of 2B7 niet. Ertugliflozine was een zwakke remmer van de UGT's 1A1 en 1A4 *in vitro* bij hogere concentraties die niet klinisch relevant zijn. Ertugliflozineglucuroniden hadden geen effect op deze isovormen. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door deze enzymen worden geëlimineerd.

Ertugliflozine of ertugliflozineglucuroniden hebben bij klinisch relevante concentraties *in vitro* geen noemenswaardig remmend effect op P-gp, OCT2-, OAT1- of OAT3-transporters of transporterende polypeptiden OATP1B1 en OATP1B3. In het algemeen is het onwaarschijnlijk dat ertugliflozine de farmacokinetiek beïnvloedt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten van deze transporters zijn.

#### *In vitro* beoordeling van sitagliptine

*In-vitro*-gegevens wijzen erop dat sitagliptine geen CYP450-iso-enzymen remt of induceert. In klinische onderzoeken veroorzaakte sitagliptine geen betekenisvolle wijziging van de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, rosiglitazon, warfarine of orale anticonceptiva, waarmee *in vivo* bewezen is dat sitagliptine een lage neiging heeft om interacties te veroorzaken met substraten van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en OCT. Sitagliptine kan *in vivo* een milde remmer van P-gp zijn.

Uit *in-vitro*-onderzoeken naar transporters is gebleken dat sitagliptine een substraat is voor P-gp en OAT3. Door OAT3 gemedieerd transport van sitagliptine werd *in vitro* geremd door probenecide,

hoewel het risico op klinisch betekenisvolle interacties laag wordt geacht. Gelijktijdige toediening van OAT3-remmers is *in vivo* niet onderzocht.

#### Kenmerken bij patiënten

De farmacokinetiek van sitagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met type 2-diabetes over het algemeen vergelijkbaar.

#### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een normale nierfunctie speelt het metabolisme, waaronder via CYP3A4, slechts een kleine rol bij de klaring van sitagliptine. Het metabolisme kan een grotere rol spelen bij de uitscheiding van sitagliptine in het geval van een ernstige nierfunctiestoornis of bij eindstadium nierfalen (ESRD).

In vergelijking met normale gezonde controleproefpersonen was de plasma-AUC van sitagliptine licht verhoogd bij patiënten met een GFR  $\geq 45$  tot  $< 90$  ml/min. Omdat stijgingen van deze omvang niet klinisch relevant zijn, is aanpassing van de dosering bij deze patiënten niet noodzakelijk.

#### *Leverfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score  $\leq 9$ ) is geen dosisaanpassing van sitagliptine nodig. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-score  $> 9$ ). Echter, omdat sitagliptine vooral renaal wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat een ernstige leverfunctiestoornis van invloed is op de farmacokinetiek van sitagliptine.

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist op basis van leeftijd. Leeftijd had geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van sitagliptine, gebaseerd op een populatiefarmacokinetische analyse van fase 1- en fase 2-gegevens. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) hadden een ongeveer 19 % hogere plasmaconcentratie sitagliptine dan jongere proefpersonen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen onderzoeken met sitagliptine bij pediatrische patiënten uitgevoerd.

#### *Andere patiëntkenmerken*

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht, ras of body mass index (BMI). Deze kenmerken hadden op basis van een samengestelde analyse van farmacokinetische gegevens uit fase 1 en een populatieanalyse van farmacokinetische gegevens uit fase 1 en fase 2 geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van sitagliptine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### Ertugliflozine

##### Algehele toxiciteit

Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde orale dosering werden uitgevoerd bij muizen, ratten en honden gedurende respectievelijk maximaal 13, 26 en 39 weken. Tekenen van toxiciteit die als nadelig werden beschouwd, werden over het algemeen waargenomen bij blootstellingen hoger dan of gelijk aan 77 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij een maximale aanbevolen dosis voor mensen (MRHD, *maximum recommended human dose*) van 15 mg/dag. De meeste toxiciteit kwam overeen met farmacologie gerelateerd aan glucoseverlies via de urine en omvatte afgenomen lichaamsgewicht en lichaamsvet, een verhoogde voedselconsumptie, diarree, dehydratie, verlaagd serumglucose en stijgingen in andere serumparameters die een toegenomen eiwitmetabolisme weergeven, gluconeogenese en stoornissen in de elektrolytbalans, en urineveranderingen zoals

polyurie, glucosurie en calciurie. Microscopische veranderingen die verband houden met glucosurie en/of calciurie die alleen werden waargenomen bij knaagdieren omvatten dilatatie van niertubuli, hypertrofie van de zona glomerulosa van de bijnieren (ratten) en toegenomen trabeculair bot (ratten). Met uitzondering van emesis, waren er geen nadelige bevindingen met betrekking tot toxiciteit bij honden bij 379 keer de ongebonden blootstelling (AUC) bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag.

#### Carcinogenese

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij muizen werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 5, 15 en 40 mg/kg/dag. Er waren geen aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen bij doses tot maximaal 40 mg/kg/dag (ongeveer 41 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag gebaseerd op de AUC). In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten werd ertugliflozine toegediend via een orale sonde in doses van 1,5, 5 en 15 mg/kg/dag. Aan ertugliflozine gerelateerde neoplastische bevindingen omvatten een verhoogde incidentie van benigne adrenaal medullair feochromocytoom bij mannetjesratten bij 15 mg/kg/dag. Deze bevinding werd toegeschreven aan malabsorptie van koolhydraten, die leidt tot een veranderde calciumhemostase en werd niet als relevant voor het risico bij de mens beschouwd. Het no-observed-effect level (NOEL, niveau waarop geen effect wordt waargenomen) voor neoplasie was 5 mg/kg/dag (ongeveer 16 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag).

#### Mutagenese

Ertugliflozine was niet mutageen of clastogeen met of zonder metabole activatie bij de microbiële terugmutatietest, *in vitro* cytogenetische (humane lymfocyten) test en de *in vivo* micronucleustest bij ratten.

#### Reproductietoxicologie

In het onderzoek naar vruchtbaarheid en embryonale ontwikkeling bij de rat kregen mannetjes- en vrouwtjesratten 5, 25 en 250 mg/kg/dag ertugliflozine toegediend. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij 250 mg/kg/dag (ongeveer 386 keer de ongebonden blootstelling bij de mens bij de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op vergelijkingen van de AUC). Ertugliflozine had geen nadelige invloed op de ontwikkelingsuitkomsten bij ratten en konijnen bij maternale blootstellingen die respectievelijk 239 en 1069 keer de blootstelling bij de mens waren bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Bij een matернаal toxische dosis bij ratten (250 mg/kg/dag) werden een lagere foetale levensvatbaarheid en een hogere incidentie van viscerale misvorming waargenomen bij een maternale blootstelling die 510 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag bedroeg.

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling werden een verminderde postnatale groei en ontwikkeling waargenomen bij ratten die ertugliflozine kregen toegediend vanaf dag 6 van de dracht tot en met lactatiedag 21 bij  $\geq 100$  mg/kg/dag (naar schatting 239 keer de blootstelling bij de mens bij de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC). De seksuele rijping was bij beide geslachten vertraagd bij 250 mg/kg/dag (naar schatting 620 keer de MRHD bij 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC).

Wanneer ertugliflozine werd toegediend aan jonge ratten vanaf postnatale dag (PND) 21 tot PND 90, een periode van nierontwikkeling overeenkomend met het late tweede en derde trimester van de zwangerschap bij de mens, werden een toegenomen gewicht van de nieren, dilatatie van het nierbekken en de niertubuli en mineralisatie van de niertubuli gezien bij een blootstelling van 13 keer de maximale klinische dosis van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. Effecten op het bot (kortere femurlengte, toegenomen trabeculair bot in het femur) en effecten van vertraagde puberteit werden waargenomen bij een blootstelling van 817 keer de MRHD van 15 mg/dag, gebaseerd op de AUC. De effecten op de nieren en het bot waren niet volledig omkeerbaar na de herstelperiode van 1 maand.

#### Sitagliptine

Bij knaagdieren werden nier- en levertoxiciteit waargenomen bij een systemische blootstelling van 58 keer de blootstelling bij de mens, terwijl het 'no-effect level' op 19 keer de blootstelling bij de mens bleek te liggen. Bij ratten werden bij een blootstelling van 67 keer de klinische blootstelling



afwijkingen aan de snijtanden waargenomen; het 'no-effect level' voor deze bevinding was in het 14-weekse onderzoek bij ratten 58-voudig. De relevantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend. Voorbijgaande, tijdens de behandeling optredende fysieke tekenen, waarvan sommige op neurale toxiciteit duiden, zoals ademen door open mond, speekselvloed, witte schuimachtige emesis, ataxie, trillen, verminderde activiteit en/of gebogen houding werden bij honden waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 23 keer de klinische blootstelling. Daarnaast werd zeer lichte tot lichte degeneratie van skeletspieren histologisch waargenomen bij doses die leidden tot een systemische blootstelling van ongeveer 23 keer de blootstelling bij de mens. Een 'no-effect level' voor deze bevindingen werd gevonden bij 6 keer de klinische blootstelling.

Van sitagliptine is in het preklinisch onderzoek geen genotoxiciteit aangetoond. Sitagliptine was bij muizen niet carcinogeen. Bij ratten was er bij een systemische blootstelling van 58 keer de blootstelling bij de mens een verhoogde incidentie van hepatische adenomen en carcinomen. Omdat hepatotoxiciteit blijkt te correleren met inductie van hepatische neoplasie bij ratten, was deze verhoogde incidentie van hepatische tumoren bij ratten waarschijnlijk secundair aan chronische levertoxiciteit bij deze hoge dosis. Vanwege de hoge veiligheidsmarge (19-voudig bij dit 'no-effect level') worden deze neoplastische veranderingen niet relevant geacht voor de situatie bij de mens.

Er werden bij mannetjes- en vrouwtjesratten die vóór en tijdens de paringsperiode sitagliptine kregen, geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen.

In een onderzoek naar pre-/postnatale ontwikkeling bij ratten gaf sitagliptine geen nadelige effecten te zien.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit gaven een lichte, aan de behandeling gerelateerde verhoogde incidentie van foetale ribmisvormingen (ontbrekende, hypoplastische en golvende ribben) te zien bij de nakomelingen van ratten bij een systemische blootstelling van meer dan 29 keer de blootstelling bij de mens. Maternale toxiciteit werd bij konijnen gezien bij meer dan 29 keer de blootstelling bij de mens. Gezien de hoge veiligheidsmarges wijzen deze bevindingen niet op een relevant risico voor de voortplanting bij de mens. Sitagliptine wordt bij zogende ratten in aanzienlijke hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (melk/plasmaratio: 4:1).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Microkristallijne cellulose (E460)  
Dicalciumfosfaat (watervrij)  
Natriumcroscarmellose  
Natriumstearylfumaraat (E487)  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Tabletomhulling

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Carnaubawas (E903)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/PVC/PA/Alu blisterverpakkingen

Verpakkingen van 14, 28, 30, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde blisterverpakkingen.

Verpakkingen van 30x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten

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 filmomhulde tabletten

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten  
ertugliflozine/sitagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 5 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
30x1 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

steglujan 5 mg/100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Steglujan 5 mg/100 mg tabletten  
ertugliflozine/sitagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten  
ertugliflozine/sitagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 15 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 filmomhulde tabletten  
28 filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten  
30x1 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten  
90 filmomhulde tabletten  
98 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

steglujan 15 mg/100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Steglujan 15 mg/100 mg tabletten  
ertugliflozine/sitagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

MSD

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten** ertugliflozine/sitagliptine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Steglujan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Steglujan en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Steglujan?**

Steglujan bevat twee werkzame stoffen: ertugliflozine en sitagliptine.

- Ertugliflozine behoort tot de groep van geneesmiddelen die natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) -remmers worden genoemd.
- Sitagliptine behoort tot de groep van geneesmiddelen die DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4) -remmers worden genoemd.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

- Steglujan verlaagt de bloedsuikerspiegel bij volwassen patiënten (van 18 jaar en ouder) met type 2-diabetes.
- Steglujan kan worden gebruikt in plaats van de afzonderlijke tabletten met ertugliflozine en sitagliptine.
- Steglujan kan alleen worden gebruikt of met bepaalde andere geneesmiddelen die de bloedsuiker verlagen.
- U moet uw voedings- en lichaamsbewegingsplan blijven volgen terwijl u Steglujan gebruikt.

##### **Hoe werkt Steglujan?**

- Ertugliflozine werkt door het SGLT2-eiwit in uw nieren te blokkeren. Hierdoor wordt de suiker uit uw bloed in uw urine uitgescheiden.
- Sitagliptine helpt de hoeveelheid insuline die na een maaltijd wordt aangemaakt te verhogen. Het verlaagt ook de hoeveelheid suiker die uw lichaam aanmaakt.

### **Wat is type 2-diabetes?**

Type 2-diabetes is een aandoening waarbij uw lichaam niet genoeg insuline aanmaakt of de insuline die uw lichaam aanmaakt werkt niet zo goed als zou moeten. Uw lichaam kan ook te veel suiker aanmaken. Als dit gebeurt, hoopt suiker (glucose) zich op in het bloed. Dit kan leiden tot ernstige medische problemen, zoals hartziekte, nierziekte, blindheid en een slechte bloedsomloop.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat en terwijl u dit middel gebruikt, als u:

- nierproblemen heeft.
- schimmelinfecties van de vagina of penis heeft of heeft gehad.
- ooit een ernstige hartziekte of beroerte heeft gehad.
- een ziekte van de alvleesklier (zoals pancreatitis) heeft of heeft gehad.
- type 1-diabetes heeft. Steglujan mag niet worden gebruikt om deze aandoening te behandelen.
- andere geneesmiddelen voor diabetes gebruikt: u heeft meer kans om een lage bloedsuikerspiegel te krijgen met bepaalde geneesmiddelen.
- misschien een risico op uitdroging heeft (bijvoorbeeld als u geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen [diuretica, plasmiddelen] of de bloeddruk verlagen of als u 65 jaar of ouder bent). Vraag naar manieren om uitdroging te voorkomen.
- galstenen, alcoholafhankelijkheid of zeer hoge gehalten triglyceriden (een vorm van vet) in uw bloed heeft of heeft gehad. Deze medische aandoeningen kunnen uw kans op het krijgen van alvleesklierontsteking vergroten (zie rubriek 4).
- last heeft van snel gewichtsverlies, misselijkheid of braken, maagpijn, overmatige dorst, snel en diep ademen, verwardheid, ongewone slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete smaak of metaalsmaak in uw mond of een afwijkende geur van uw urine of zweet. Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Deze verschijnselen kunnen een teken van 'diabetische ketoacidose' zijn, een probleem dat u bij diabetes kunt krijgen door een verhoogde hoeveelheid 'ketonlichamen' in uw urine of bloed. Dit kan worden gezien in testen. Het risico op ontstaan van diabetische ketoacidose kan verhoogd zijn bij langdurig vasten, overmatig alcoholgebruik, uitdroging, plotselinge verlagingen in de dosis insuline, of een grotere behoefte aan insuline als gevolg van een grote operatie of ernstige ziekte.
- een amputatie van de onderste ledematen heeft gehad.

Het is belangrijk dat u regelmatig uw voeten controleert en dat u zich houdt aan elk ander advies met betrekking tot voetverzorging en voldoende vochtinname dat u van uw zorgverlener krijgt. U moet uw arts onmiddellijk waarschuwen als u wonden of verkleuring op uw voeten opmerkt of als u gevoeligheid of pijn ervaart in uw voeten. Er zijn onderzoeken die laten zien dat het gebruiken van ertugliflozine zou kunnen bijdragen aan een toename van gevallen van amputatie van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen).

Bij patiënten die sitagliptine krijgen, zijn gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gemeld (zie rubriek 4).

Wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met insuline of geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen, kan er een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) ontstaan. Uw arts kan de dosis van uw insuline of andere geneesmiddelen verlagen.



Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Urineglucose**

Vanwege de manier waarop Steglujan werkt, zal uw urine positief op suiker (glucose) testen als u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Kinderen en jongeren tot 18 jaar mogen dit geneesmiddel niet innemen. Het is niet bekend of dit geneesmiddel veilig en effectief is als het wordt gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Steglujan nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het in het bijzonder aan uw arts:

- als u geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen (diuretica, plasmiddelen).
- als u andere geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid suiker in uw bloed verlagen, zoals insuline of geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen.
- als u digoxine gebruikt (een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een onregelmatige hartslag en andere hartproblemen te behandelen). Het is mogelijk dat de hoeveelheid digoxine in uw bloed moet worden gecontroleerd als u het samen met Steglujan gebruikt.

Als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is (of als u twijfelt), vertel dat dan aan uw arts.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Steglujan een schadelijk effect op uw ongeboren baby kan hebben. U mag dit geneesmiddel niet tijdens de zwangerschap gebruiken.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terechtkomt. Bespreek met uw arts wat de beste manier is om uw baby te voeden als u Steglujan gebruikt. U mag dit geneesmiddel niet gebruiken als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Met sitagliptine zijn echter duizeligheid en sufheid gemeld, wat uw rijvaardigheid en het gebruik van machines kan beïnvloeden. Bestuur geen voertuig en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt terwijl u Steglujan gebruikt.

Inname van dit geneesmiddel in combinatie met insuline of geneesmiddelen die de insulineafgifte van de alvleesklier verhogen, kan ertoe leiden dat de bloedsuikerspiegel te laag wordt (hypoglykemie). Dit kan verschijnselen veroorzaken zoals beven, zweten of een verandering in het gezichtsvermogen, en kan uw rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Hoeveel mag u gebruiken?**

- De aanbevolen dosering van Steglujan is eenmaal daags één tablet.

- De dosis Steglujan die u zult gebruiken, is afhankelijk van uw toestand en de hoeveelheid ertugliflozine en sitagliptine die u nodig heeft om uw bloedsuikerspiegel onder controle te houden.
- Uw arts zal u de juiste dosis voorschrijven. Verander uw dosis niet, tenzij uw arts u dat heeft verteld.

#### **Inname van dit geneesmiddel**

- Slik de tablet door. Als u moeite heeft om de tablet door te slikken, mag de tablet worden gebroken of fijngemalen.
- Neem iedere ochtend één tablet. Probeer de tablet op hetzelfde tijdstip in te nemen, dit helpt u te onthouden om hem in te nemen.
- U kunt uw tablet met of zonder voedsel innemen.
- U moet uw voedings- en lichaamsbewegingsplan blijven volgen terwijl u Steglujan gebruikt.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Steglujan heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of apotheker.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Als het echter al bijna tijd is voor uw volgende dosis, slaat u de gemiste dosis over en gaat u verder met uw gebruikelijke schema.

Neem geen dubbele dosis (twee doses op dezelfde dag) om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder met uw arts te overleggen. Als u stopt met dit geneesmiddel, kan uw bloedsuikerspiegel stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Stop met het gebruik van Steglujan en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:**

- Ernstige en aanhoudende pijn in de buik (maagstreek) die kan uitstralen naar uw rug met of zonder misselijkheid en braken, aangezien dit tekenen van een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) kunnen zijn.
- Een ernstige allergische reactie (frequentie niet bekend), waaronder uitslag, netelroos (galbulten), blaren op de huid/afschilferen van de huid en zwelling van het gezicht, de lippen, tong en keel, wat ademhalings- of slikproblemen kan veroorzaken. Uw arts kan u een geneesmiddel voorschrijven om uw allergische reactie te behandelen en een ander geneesmiddel voor uw diabetes.

Als u een van de bovenstaande ernstige bijwerkingen opmerkt, stop dan met het gebruik van dit geneesmiddel en neem onmiddellijk contact op met een arts.

#### **Neem onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:**

#### **Diabetische ketoacidose (zelden, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)**

De verschijnselen van diabetische ketoacidose (zie ook de rubriek ‘Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?’) zijn:

- verhoogde hoeveelheid ‘ketonlichamen’ in uw urine of bloed

- snel gewichtsverlies
- misselijkheid of braken
- maagpijn
- overmatige dorst
- snel en diep ademen
- verwardheid
- ongewone slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete smaak of metaalsmaak in uw mond of een afwijkende geur van uw urine of zweet

Dit kan optreden ongeacht uw bloedsuikerspiegel. Uw arts kan beslissen om uw behandeling met Steglujan tijdelijk of definitief stop te zetten.

Als u last krijgt van een van de hierboven vermelde bijwerkingen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

**Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts als u last krijgt van de volgende bijwerkingen:**

**Uitdroging (te veel vocht uit uw lichaam verliezen; vaak, kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)**

Verschijnselen van uitdroging zijn:

- droge mond
- duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, gevoel van zwakte, vooral als u opstaat
- flauwvallen

U kunt meer kans hebben om uitgedroogd te raken als u:

- nierproblemen heeft
- geneesmiddelen gebruikt die ervoor zorgen dat u beter kunt plassen (diuretica, plasmiddelen) of de bloeddruk verlagen
- 65 jaar of ouder bent

**Lage bloedsuiker (hypoglykemie; vaak)**

Uw arts zal u vertellen hoe u een lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u een van de onderstaande verschijnselen of tekenen heeft. Het is mogelijk dat uw arts de dosis van uw insuline of uw andere geneesmiddel voor diabetes verlaagt.

Tekenen en verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel kunnen zijn:

- hoofdpijn
- sufheid
- prikkelbaarheid
- honger
- duizeligheid
- verwardheid
- zweten
- zich zenuwachtig voelen
- zwakheid
- snelle hartslag

Als u last krijgt van een van de bovenstaande bijwerkingen, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts.

**Andere bijwerkingen kunnen zijn:**

**Zeer vaak**

- vaginale schimmelinfectie (candidiase)
- lage bloedsuiker

### **Vaak**

- schimmelinfecties van de penis
- veranderingen in urineren, waaronder dringende behoefte om vaker te urineren, in grotere hoeveelheden, of 's nachts
- dorst
- vaginale jeuk
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid ureum in uw bloed
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid totale en slechte cholesterol (LDL genoemd, een soort vet in uw bloed)
- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven in de hoeveelheid rode bloedcellen in uw bloed (hemoglobine genoemd)
- obstipatie (verstopping)
- winderigheid
- zwellen van de handen of benen
- griep
- hoofdpijn
- bovensteluchtweginfectie
- verstopte neus of loopneus en keelpijn
- osteoartritis (artrose)
- pijn in arm of been
- misselijkheid/braken

### **Soms (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)**

- bloedtesten kunnen andere uitslagen geven met betrekking tot de nierfunctie (zoals 'creatinine')
- pijn bij het plassen
- maagpijn
- diarree
- sufheid
- droge mond
- duizeligheid
- jeuk

### **Zelden**

- verminderd aantal bloedplaatjes

### **Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- nierproblemen (soms is dialyse nodig)
- gewrichtspijn
- spierpijn
- rugpijn
- interstitiële longziekte
- bulleus pemfigoïd (een soort huidblaar)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn ertugliflozine en sitagliptine.
  - Elke Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tablet bevat 5 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).
  - Elke Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tablet bevat 15 mg ertugliflozine (als ertugliflozine L-pyroglutaminezuur) en 100 mg sitagliptine (als sitagliptinefosfaatmonohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tablet kern: microkristallijne cellulose (E460), dicalciumfosfaat (watervrij), natriumcrocarmellose, natriumstearylfumaraat (E487), magnesiumstearaat (E470b).
  - Tabletomhulling: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), zwart ijzeroxide (E172), carnaubawas (E903).

### Hoe ziet Steglujan eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Steglujan 5 mg/100 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn beige, amandelvormige, filmomhulde tabletten van 12,0 x 7,4 mm met aan één kant '554' gestanst en aan de andere kant glad.
- Steglujan 15 mg/100 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn bruine, amandelvormige, filmomhulde tabletten van 12,0 x 7,4 mm met aan één kant '555' gestanst en aan de andere kant glad.

Steglujan is verkrijgbaar in Alu/PVC/PA/Alu doordrukstrips. De verpakkingsgrootten zijn 14, 28, 30, 84, 90 en 98 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde doordrukstrips en 30x1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsafleveringsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme

Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **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.

Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **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.

Simi: + 354 535 7000

Tel: + 421 (2) 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**



## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ertugliflozine/sitagliptine, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tussentijdse resultaten van een lopende klinische studie naar ertugliflozine bovenop de standaardbehandeling bij type 2-diabetespatiënten met een geschiedenis van vastgestelde vaatziekte suggereren een ongeveer 1,2-1,6-voudig verhoogd risico op amputatie van de onderste ledematen bij patiënten die behandeld worden met ertugliflozine. Een verhoogd risico op amputatie met ertugliflozine wordt ook ondersteund door de brede samengevoegde groep veiligheidsgegevens. De huidige informatie in de SPC “In langdurige klinische onderzoeken met een andere SGLT2-remmer is een stijging in het aantal gevallen van amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de teen) waargenomen” is niet voldoende. Het wordt daarom niet geaccepteerd om te wachten tot de uiteindelijke resultaten van het onderzoek MK-8835-004/B1521021 worden ingediend in 2020. Rubriek 4.4 over amputatie van de onderste ledematen moet daarom worden herschreven, en de bijsluiter moet worden gewijzigd in lijn met de SPC.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

## **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ertugliflozine/sitagliptine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die ertugliflozine/sitagliptine bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.