

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane  
Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).

### Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) oraz 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

### Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

Beżowa tabletki powlekane w kształcie migdała o wymiarach 12,0 mm x 7,4 mm z „554” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

### Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane

Brązowa tabletki powlekane w kształcie migdała o wymiarach 12,0 mm x 7,4 mm z „555” wytłoczonym po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Steglujan wskazany jest do stosowania u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 w wieku od 18 lat i starszych pomocniczo wraz z dietą i programem ćwiczeń fizycznych w celu poprawy kontroli glikemii:

- w przypadku, gdy metformina i (lub) pochodna sulfonilomocznika oraz jeden z poszczególnych składników produktu leczniczego Steglujan nie zapewniają wystarczającej kontroli glikemii.
- u pacjentów już leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z sitagliptyną w postaci osobnych tabletek.

(Wyniki badań dotyczące leczenia skojarzonego i wpływu na kontrolę glikemii patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa to 5 mg ertugliflozyny/100 mg sitagliptyny raz na dobę. U pacjentów tolerujących dawkę początkową, dawkę można zwiększyć do 15 mg ertugliflozyny/100 mg sitagliptyny, raz na dobę, jeśli konieczne jest zapewnienie dodatkowej kontroli glikemii.

U pacjentów leczonych ertugliflozyną, którzy zmieniają terapię na produkt leczniczy Steglujan, można utrzymać wielkość dawki ertugliflozyny.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Steglujan w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Steglujan u pacjentów ze zmniejszoną objętością płynu wewnątrznaczyniowego zaleca się wyrównanie tego stanu (patrz punkt 4.4).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy przyjmować dwóch dawek produktu leczniczego Steglujan tego samego dnia.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Zaleca się przeprowadzanie oceny czynności nerek przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Steglujan oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się rozpoczynania leczenia tym produktem leczniczym u pacjentów z oszacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. eGFR) mniejszym niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl mniejszym niż 60 ml/min (patrz punkt 4.4).

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Nie należy stosować skojarzenia ertugliflozyny i sitagliptyny w stałej dawce u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, end-stage renal disease) lub u pacjentów dializowanych. Nie przewiduje się skutecznego działania ertugliflozyny u tych pacjentów.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym nie jest konieczne dostosowywanie dawki. Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Steglujan z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i nie jest zalecany do stosowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Steglujan w zależności od wieku. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek. Ponieważ po rozpoczęciu leczenia ertugliflozyną mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, a także wiadomo, że sitagliptyna jest głównie wydalana przez nerki, należy częściej oceniać czynność nerek u pacjentów w podeszłym wieku. Należy wziąć pod uwagę czynność nerek i ryzyko zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Steglujan u pacjentów w wieku ≥ 75 lat jest ograniczone.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Steglujan u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Steglujan należy przyjmować doustnie raz na dobę, rano, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W przypadku trudności z polykaniem, tabletkę można przełamać lub pokruszyć, ponieważ lek dostępny jest w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Ogólne

Produktu leczniczego Steglujan nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

#### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów dipeptydylopeptydazy 4 (ang. DPP-4) wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: uporczywym, silnym bólu brzucha. Po odstawieniu sitagliptyny (z leczeniem wspomagającym lub bez) zaobserwowano ustąpienie zapalenia trzustki, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonu. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy odstawić produkt leczniczy Steglujan oraz inne potencjalnie budzące wątpliwości produkty lecznicze. W przypadku potwierdzenia ostrego zapalenia trzustki nie należy ponownie rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglujan. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

#### Niedociśnienie tętnicze/Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. Z tego względu może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Steglujan (patrz punkt 4.8), szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR mniejszy niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl mniejszy niż 60 ml/min), u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat), u pacjentów stosujących leki moczopędne lub u pacjentów stosujących leki przeciwnadciśnieniowe, u których w przeszłości występowało niedociśnienie tętnicze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Steglujan należy ocenić status objętości wewnątrznaczyniowej i wyrównać ją, jeśli są ku temu wskazania. Po rozpoczęciu leczenia należy obserwować pacjenta pod kątem objawów przedmiotowych oraz podmiotowych.

Ze względu na swój mechanizm działania, ertugliflozyna wywołuje diurezę osmotyczną i zwiększa stężenie kreatyniny w surowicy oraz zmniejsza wartość eGFR. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i zmniejszenie wartości eGFR były wyższe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.8).

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów ustrojowych (np. zaburzenia żołądka i jelit), zaleca się staranne monitorowanie statusu objętości (np. badanie fizykalne, pomiary ciśnienia tętniczego, badania laboratoryjne, w tym oznaczenie hematokrytu) i poziomu elektrolitów u pacjentów otrzymujących ertugliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Steglujan do czasu wyrównania niedoboru płynów ustrojowych.

#### Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu zgłoszono rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (ang. DKA), w tym zagrażającej życiu i zakończonej zgonem, u pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), jak również przypadki takie zgłoszono w badaniach klinicznych ertugliflozyny. W wielu przypadkach objawy tego powikłania były nietypowe, np. odnotowano jedynie umiarkowane zwiększenie stężenia glukozy we krwi wynoszące poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy prawdopodobieństwo wystąpienia DKA jest większe przy stosowaniu większych dawek ertugliflozyny.

Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej trzeba rozważyć w przypadku wystąpienia niespecyficznych objawów, takich jak nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, trudności z oddychaniem, uczucie splątania, nietypowe zmęczenie lub senność. W przypadku wystąpienia tych objawów u pacjenta należy natychmiast wykonać badanie w kierunku kwasicy ketonowej, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA należy natychmiast przerwać leczenie produktem leczniczym Steglujan.

Leczenie należy przerwać u pacjentów przyjętych do szpitala w celu przeprowadzenia poważnego zabiegu chirurgicznego lub z powodu ostrej, ciężkiej choroby. W obu przypadkach leczenie produktem leczniczym Steglujan można wznowić po ustabilizowaniu stanu pacjenta.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Steglujan, należy rozważyć czynniki w wywiadzie chorobowym pacjenta, które mogą predysponować go do rozwoju kwasicy ketonowej.

Do pacjentów, którzy mogą być obciążeni większym ryzykiem rozwoju DKA należą pacjenci z niską rezerwą czynnościową komórek beta trzustki (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 z niskim stężeniem peptydu C lub z utajoną cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych (ang. LADA, latent autoimmune diabetes in adults) lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjenci ze stanami, które prowadzą do ograniczonego spożycia pokarmów lub ciężkiego odwodnienia, pacjenci stosujący zmniejszone dawki insuliny oraz pacjenci ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku stosowania inhibitorów SGLT2.

Nie zaleca się ponownego rozpoczynania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej, podczas leczenia inhibitorem SGLT2, DKA, chyba że stwierdzono i wyeliminowano u pacjenta inny wyraźny czynnik wywołujący to powikłanie.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Steglujan u pacjentów z cukrzycą typu 1 i z tego względu nie należy stosować produktu leczniczego Steglujan w leczeniu tej grupy pacjentów z cukrzycą typu 1. Ograniczone dane pochodzące z badań klinicznych wskazują, że DKA występuje często podczas leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 inhibitorami SGLT2.

#### Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W trwającym badaniu klinicznym dotyczącym stosowania ertugliflozyny w uzupełnieniu do aktualnego leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie obserwowano około 1,2-1,6-krotne zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u nogi) wśród pacjentów leczonych ertugliflozyną. W długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących innego inhibitora SGLT2 również obserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp). Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska nie został określony, dlatego nie są znane czynniki ryzyka amputacji, poza ogólnymi czynnikami ryzyka.

Przed rozpoczęciem leczenia ertugliflozyną/sitagliptyną należy wziąć pod uwagę czynniki z wywiadu chorobowego pacjenta mogące mieć wpływ na zwiększenie ryzyka amputacji. W ramach środków ostrożności należy rozważyć uważne monitorowanie pacjentów, u których ryzyko amputacji jest większe, a także przekazanie pacjentom porad dotyczących znaczenia rutynowej, profilaktycznej pielęgnacji stóp i utrzymywania właściwego poziomu nawodnienia. Można także rozważyć przerwanie leczenia ertugliflozyną/sitagliptyną u pacjentów, u których wystąpią zdarzenia potencjalnie poprzedzające amputację, takie jak owrzodzenie skóry na kończynie dolnej, zakażenie, zapalenie kości i szpiku kostnego lub zgorzel.

### Zaburzenia czynności nerek

Skuteczność ertugliflozyny jest zależna od czynności nerek; z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdza się zmniejszoną skuteczność leczenia, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek leczenie będzie prawdopodobnie nieskuteczne (patrz punkt 4.2).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Steglujan u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min. Ze względu na zmniejszoną skuteczność należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan, jeśli wskaźnik eGFR utrzymuje się na poziomie poniżej 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl utrzymuje się poniżej wartości 45 ml/min.

Zaleca się następujące monitorowanie czynności nerek:

- przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Steglujan oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2),
- częściej u pacjentów ze wskaźnikiem eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub CrCl poniżej wartości 60 ml/min.

### Hipoglikemia podczas jednoczesnego stosowania insuliny i leków zwiększających wydzielanie insuliny

Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, o których wiadomo, że wywołują hipoglikemię (patrz punkt 4.8). Hipoglikemia była obserwowana podczas stosowania sitagliptyny w skojarzeniu z insuliną lub z pochodną sulfonylomocznika. Z tego względu należy rozważyć zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Steglujan (patrz punkty 4.2 i 4.5).

### Zakażenia grzybicze narządów płciowych

Ertugliflozyna zwiększa ryzyko zakażeń grzybiczych narządów płciowych. W badaniach inhibitorów SGLT2 u pacjentów z zakażeniami grzybiczymi narządów płciowych w wywiadzie oraz u nieobrzezanych mężczyzn stwierdzono większe prawdopodobieństwo rozwoju zakażeń grzybiczych narządów płciowych (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy monitorować i odpowiednio leczyć.

### Zakażenia układu moczowego

Wydalenie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego. Częstość występowania zakażeń układu moczowego nie różniła się znacznie w grupach leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg i 15 mg (4,0% i 4,1%) oraz w grupie otrzymującej placebo (3,9%). Większość zdarzeń miała charakter łagodny lub umiarkowany i nie zgłoszono żadnego ciężkiego przypadku. Podczas leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub posocznicy moczopochodnej należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ertugliflozyny.

### Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości u pacjentów leczonych sitagliptyną (patrz punkt 4.8). Reakcje te obejmują anafilaksję, obrzęk naczynioruchowy oraz złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona. Początek tych reakcji występował w ciągu pierwszych 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, a w przypadku kilku zgłoszeń – po pierwszej dawce. W przypadku podejrzenia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan. Należy zbadać inne możliwe przyczyny zdarzenia oraz zastosować alternatywną metodę leczenia cukrzycy.

### Pemfigoid pęcherzowy

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących inhibitory DPP-4, w tym sitagliptynę. W przypadku podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Steglujan.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej narażeni na ryzyko zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej. U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, leczonych ertugliflozyną, odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową w porównaniu z młodszymi pacjentami. Skuteczność produktu leczniczego Steglujan może być zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

### Niewydolność serca

Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z niewydolnością serca klasy I-II według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. NYHA, New York Heart Association), jak również nie ma żadnych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania ertugliflozyny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV według NYHA.

### Badania laboratoryjne moczu

Ze względu na mechanizm działania ertugliflozyny u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Steglujan wynik badania na obecność glukozy w moczu będzie dodatni. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

### Wpływ na wyniki oznaczenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania stopnia kontroli glikemii przy pomocy oznaczenia 1,5-AG z tego względu, że pomiary stężenia 1,5-AG nie są wiarygodnym odzwierciedleniem stopnia kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących leki zawierające inhibitory SGLT2. Do monitorowania stopnia kontroli glikemii należy zastosować metody alternatywne.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono farmakokinetycznych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Steglujan z produktami leczniczymi; natomiast badania takie przeprowadzono dla poszczególnych substancji czynnych produktu leczniczego Steglujan: ertugliflozyny i sitagliptyny.

### Ertugliflozyna

#### Interakcje farmakodynamiczne

##### *Leki moczopędne*

Ertugliflozyna może nasilać działanie leków moczopędnych i w efekcie może zwiększać ryzyko odwodnienia i niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).

##### *Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny*

Insulina i leki zwiększające wydzielanie insuliny, takie jak pochodne sulfonilomocznika, powodują hipoglikemię. Ertugliflozyna może zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, jeśli jest stosowana w skojarzeniu z insuliną i (lub) lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Z tego względu może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny lub leku zwiększającego wydzielanie insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania w skojarzeniu z produktem leczniczym Steglujan (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ertugliflozyny

Metabolizm z udziałem enzymów UGT1A9 i UGT2B7 jest głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazują, że sitagliptyna, metformina, glimepiryd, ani symwastatyna nie mają wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

Podawanie wielokrotnych dawek ryfampiny (induktora UGT i CYP) powoduje zmniejszenie AUC i  $C_{max}$  ertugliflozyny odpowiednio o 39% i 15%. To zmniejszenie ekspozycji nie jest uznawane za istotne klinicznie i z tego względu nie zaleca się modyfikacji dawki. Nie oczekuje się, aby inne induktory (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital) miały istotny klinicznie wpływ na produkt leczniczy.

Nie badano klinicznie wpływu inhibitorów UGT na właściwości farmakokinetyczne ertugliflozyny, ale możliwe zwiększenie ekspozycji na ertugliflozynę spowodowane inhibicją UGT nie jest uznawane za istotne klinicznie.

#### Wpływ ertugliflozyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wskazują, że ertugliflozyna nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne sitagliptyny, metforminy i glimepirydu.

Jednoczesne podawanie symwastatyny z ertugliflozyną powodowało zwiększenie AUC i  $C_{max}$  symwastatyny odpowiednio o 24% i 19% oraz zwiększenie AUC i  $C_{max}$  kwasu symwastatyny odpowiednio o 30% i 16%. Mechanizm odpowiedzialny za niewielkie zwiększenie stężenia symwastatyny i kwasu symwastatyny jest nieznan, ale nie polega na hamowaniu OATP przez ertugliflozynę. Te zwiększenia nie są uznawane za znaczące klinicznie.

### Sitagliptyna

#### Interakcje farmakokinetyczne

##### Wpływ innych produktów leczniczych na sitagliptynę

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmienionej, a metabolizm produktu leczniczego ma drugorzędne znaczenie. Podczas badań w warunkach *in vitro* wykazano, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczenie metabolizmu sitagliptyny jest CYP3A4, ze współudziałem CYP2C8.

Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub krańcowej niewydolności nerek (ESRD). W związku z tym istnieje możliwość, że silne inhibitory cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir, klarytromycyna) mogą zmieniać farmakokinetykę sitagliptyny u pacjentów z ciężkim lub krańcowym zaburzeniem czynności nerek.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 lub zdrowych ochotników wskazują na to, że metformina i cyklosporyna nie wywierały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny.

##### Wpływ sitagliptyny na inne produkty lecznicze

W badaniach interakcji leków sitagliptyna nie wywierała znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę następujących produktów: metforminy, rozyglitazonu, gliburydu, symwastatyny, warfaryny i doustnych leków antykoncepcyjnych.

*Digoksyna*: sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi. W wyniku stosowania przez 10 dni digoksyny w dawce 0,25 mg jednocześnie z sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę osoczowe AUC digoksyny zwiększyło się średnio o 11%, a osoczowe wartości  $C_{max}$  o 18%. Nie zaleca się dostosowywania dawki digoksyny. Jednakże, w przypadku jednoczesnego stosowania sitagliptyny i digoksyny należy monitorować pacjentów, u których istnieje ryzyko zatrucia digoksyną.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Steglujan u kobiet w okresie ciąży. Ilość danych dotyczących stosowania ertugliflozyny u kobiet w ciąży jest ograniczona. Na podstawie



wyników badań na zwierzętach stwierdzono, że ertugliflozyna może wpływać na rozwój i dojrzewanie nerek (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Steglujan u kobiet w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie są dostępne informacje dotyczące obecności produktu leczniczego Steglujan lub jego poszczególnych składników w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią lub wytwarzanie pokarmu. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania skojarzonych składników produktu leczniczego Steglujan u karmiących samic zwierząt. Ertugliflozyna i sitagliptyna są wydzielane do mleka karmiących samic szczurów. Ertugliflozyna miała wpływ na potomstwo karmione mlekiem samic szczurów.

U młodych szczurów leczonych ertugliflozyną obserwowano skutki o podłożu farmakologicznym (patrz punkt 5.3). Ponieważ dojrzewanie nerek u ludzi zachodzi w macicy (*in utero*) i przez pierwsze 2 lata życia, gdy możliwe jest karmienie piersią, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt leczniczy Steglujan nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

#### Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Steglujan na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie obserwowano wpływu ertugliflozyny lub sitagliptyny na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Steglujan nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności po stosowaniu sitagliptyny. Dodatkowo, należy ostrzec pacjentów o ryzyku wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania produktu leczniczego Steglujan w skojarzeniu z insuliną lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny, a także o zwiększonym ryzyku działań niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową, takich jak zawroty głowy po zmianie pozycji ciała (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

##### Ertugliflozyna i Sitagliptyna

Bezpieczeństwo stosowania jednocześnie podawanej ertugliflozyny i sitagliptyny oceniano u 990 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych przez 26 tygodni w ramach trzech badań: badania czynnikowego dotyczącego stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z podawaną raz na dobę sitagliptyną w dawce 100 mg w porównaniu ze stosowaniem poszczególnych substancji czynnych; badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącego stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg jako leczenia uzupełniającego do podawanych raz na dobę sitagliptyny w dawce 100 mg i metforminy oraz badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczącego terapii początkowej z zastosowaniem ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg raz na dobę w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę (patrz punkt 5.1). Częstość występowania oraz rodzaj działań niepożądanych w tych trzech badaniach były podobne do działań niepożądanych obserwowanych w przypadku stosowania ertugliflozyny i wymieniono je poniżej w Tabeli 1. Podczas tych trzech badań z zastosowaniem sitagliptyny nie stwierdzono żadnych dodatkowych działań niepożądanych w porównaniu do trzech badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących stosowania ertugliflozyny (patrz poniżej).

## Ertugliflozyna

### *Zestawienie badań z grupą kontrolną placebo*

Główną ocenę bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono z wykorzystaniem zestawienia danych z trzech 26-tygodniowych badań z grupą kontrolną placebo. Ertugliflozyna była stosowana w monoterapii w jednym badaniu i jako leczenie uzupełniające w dwóch pozostałych badaniach (patrz punkt 5.1). Te dane odzwierciedlają ekspozycję 1029 pacjentów na ertugliflozynę ze średnim czasem trwania ekspozycji wynoszącym około 25 tygodni. Pacjenci otrzymywali ertugliflozynę w dawce 5 mg (N=519), ertugliflozynę w dawce 15 mg (N=510) lub placebo (N=515) raz na dobę.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w całym programie badań klinicznych były: zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych. Ciężka cukrzycowa kwasica ketonowa występowała rzadko. Patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”, w którym przedstawiono częstości występowania, oraz punkt 4.4.

### Sitagliptyna

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane, w tym zapalenie trzustki i reakcje nadwrażliwości. Zgłaszano występowanie hipoglikemii podczas stosowania produktu w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (4,7%–13,8%) i insuliną (9,6%) (patrz punkt 4.4).

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane przedstawiono według częstości występowania oraz zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. SOC, system organ class). Częstości występowania są określone następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

| Klasyfikacja układów i narządów<br>Częstość występowania              | Działanie niepożądane  |
|---|--|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |  |
| Bardzo często   | Zakażenie grzybicze pochwy i sromu oraz inne zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych <sup>*,†,1</sup> |
| Często  | Drożdżakowe zapalenie żołądki oraz inne zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych <sup>*,†,1</sup>        |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |  |
| Rzadko  | Trombocytopenia <sup>2</sup>   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |  |
| Częstość nieznana   | Reakcje nadwrażliwości, w tym odpowiedzi anafilaktyczne <sup>*,a,2</sup>                                       |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |  |
| Często  | Hipoglikemia <sup>*,†,1,2</sup>  |
| Rzadko  | Cukrzycowa kwasica ketonowa <sup>*,†,1</sup>   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |
| Często  | Ból głowy <sup>2</sup>   |
| Niezbyt często  | Zawroty głowy <sup>2</sup>   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |
| Częstość nieznana   | Śródmiąższowa choroba płuc <sup>a,2</sup>  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  |
| Niezbyt często  | Zaparcia <sup>2</sup>  |
| Częstość nieznana   | Wymioty <sup>a,2</sup>   |
| Częstość nieznana   | Ostre zapalenie trzustki <sup>a,*,b,2</sup>  |

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b>                   | <b>Działanie niepożądane</b>  |
|--|---|
| Częstość występowania                                    |   |
| Częstość nieznana  | Martwicze lub krwotoczne zapalenie trzustki ze skutkiem śmiertelnym lub bez <sup>*,a,2</sup>  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |   |
| Niezbyt często   | Świąd <sup>a,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Obrzęk naczynioruchowy <sup>a,*,2</sup>   |
| Częstość nieznana  | Wysypka <sup>a,*,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Pokrzywka <sup>a,*,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Zapalenie naczyń skóry <sup>a,*,2</sup>   |
| Częstość nieznana  | Złuszczające choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona <sup>a,*,2</sup>   |
| Częstość nieznana  | Pemfigoid pęcherzowy <sup>a,*,2</sup>   |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |   |
| Częstość nieznana  | Bóle stawów <sup>a,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Bóle mięśni <sup>a,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Bóle pleców <sup>a,2</sup>  |
| Częstość nieznana  | Artropatia <sup>a,2</sup>   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                             |   |
| Często   | Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa <sup>*,†,1</sup>  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |   |
| Często   | Częstsze oddawanie moczu <sup>‡,1</sup>   |
| Niezbyt często   | Dysuria <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej <sup>†,1</sup>   |
| Częstość nieznana  | Zaburzenia czynności nerek <sup>a,2</sup>   |
| Częstość nieznana  | Ostra niewydolność nerek <sup>a,2</sup>   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |   |
| Często   | Świąd pochwy i sromu <sup>1</sup>   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |   |
| Często   | Uczucie pragnienia <sup>§,1</sup>   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |   |
| Często   | Zmiana stężenia lipidów w surowicy <sup>¶,1</sup> , zwiększenie stężenia hemoglobiny <sup>**1</sup> , zwiększenie stężenia azotu mocznikowego (ang. BUN) <sup>¶¶1</sup> |

<sup>1</sup> Działania niepożądane ertugliflozyny.

<sup>2</sup> Działania niepożądane sitagliptyny.

\* Patrz punkt 4.4.

† Dodatkowe informacje, patrz podpunkty poniżej.

‡ W tym: częstomocz, nagłe parcie na mocz, wielomocz, zwiększenie ilości oddawanego moczu i oddawanie moczu w nocy.

§ W tym: uczucie pragnienia i nadmierne pragnienie.

¶ W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, średnie zmiany procentowe w odniesieniu do oceny wyjściowej w zakresie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C wynosiły odpowiednio 5,8% i 8,4% oraz 3,2%; stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło odpowiednio 2,8%, 5,7% i 1,1%; jednakże stężenia cholesterolu frakcji HDL-C: 6,2% i 7,6% w porównaniu z 1,9%. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg w porównaniu z placebo, mediana zmian procentowych w odniesieniu do oceny wyjściowej w zakresie stężenia triglicerydów wynosiły odpowiednio -3,9% i -1,7% oraz 4,5%.

\*\* Odsetek osób, u których przynajmniej 1 raz stwierdzono zwiększenie stężenia hemoglobiny powyżej 2,0 g/dl, był większy w grupach stosujących ertugliflozynę w dawce 5 mg i w dawce 15 mg (odpowiednio 4,7% i 4,1%) w porównaniu z grupą placebo (0,6%).

¶¶ Odsetek osób, u których kiedykolwiek wykazano zwiększenie wartości BUN o  $\geq 50\%$  i wartość BUN przekraczającą górną granicę normy ( $> \text{GGN}$ ), był liczbowo większy w grupie stosującej ertugliflozynę w dawce 5 mg i większy w grupie przyjmującej dawkę 15 mg (odpowiednio 7,9% i 9,8%) w porównaniu z grupą placebo (5,1%).

<sup>a</sup> Działania niepożądane zidentyfikowano podczas obserwacji po wprowadzeniu do obrotu.

<sup>b</sup> Patrz poniżej badanie bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego *TECOS*.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### Zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa (ertugliflozyna)

Ertugliflozyna powoduje diurezę osmotyczną, która może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i wystąpienia działań niepożądanych związanych ze zmniejszeniem objętości. Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (odwodnienie, zawroty głowy po zmianie pozycji ciała, stan przedomdleniowy, omdlenie, niedociśnienie tętnicze i niedociśnienie ortostatyczne) była niska (< 2%) i nie różniła się znacząco między grupami otrzymującymi ertugliflozynę a grupami otrzymującymi placebo. Analizy dotyczące podgrup pacjentów z obszerniejszego zestawienia danych z badań Fazy 3 wykazały, że u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u pacjentów w wieku ≥ 65 lat oraz u pacjentów stosujących leki moczopędne częstość występowania zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej była wyższa w grupach stosujących ertugliflozynę w porównaniu z grupami porównawczymi (patrz punkty 4.2 i 4.4). U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> częstość występowania w grupach stosujących ertugliflozynę 5 mg, ertugliflozynę 15 mg i leczenie porównawcze wynosiła odpowiednio 5,1%, 2,6%, i 0,5%, a w przypadku pacjentów z eGFR wynoszącym od 45 do < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> częstość występowania wynosiła odpowiednio 6,4%, 3,7%, i 0%.

### Hipoglikemia (ertugliflozyna)

Z zestawienia danych z badań z grupą kontrolną placebo wynika, że częstość występowania udokumentowanej hipoglikemii była zwiększona w przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg (5,0% i 4,5%) w porównaniu z placebo (2,9%). W tej populacji częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 0,4% w każdej grupie. Podczas stosowania ertugliflozyny w monoterapii przypadki hipoglikemii występowały u 2,6% pacjentów w obu grupach leczonych ertugliflozyną i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Podczas stosowania ertugliflozyny, jako leczenia uzupełniającego z metforminą przypadki hipoglikemii występowały u 7,2% i 7,8% pacjentów leczonych ertugliflozyną odpowiednio w dawce 5 mg i 15 mg oraz u 4,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Po dodaniu ertugliflozyny do leczenia metforminą i porównaniu z leczeniem pochodną sulfonylomocznika, częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku pochodnej sulfonylomocznika (27%) w porównaniu do ertugliflozyny (odpowiednio 5,6% i 8,2% dla ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg).

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, którzy przyjmowali produkty zawierające insulinę, pochodne sulfonylomocznika lub meglitynidy jako leczenie podstawowe, udokumentowano hipoglikemię u odpowiednio 36%, 27% i 36% pacjentów leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.5).

### Cukrzycowa kwasica ketonowa (ertugliflozyna)

W całym programie badań klinicznych ertugliflozyny kwasicę ketonową stwierdzono u 3 na 3409 (0,1%) pacjentów leczonych ertugliflozyną i u 0,0% pacjentów stosujących leczenie porównawcze (patrz punkt 4.4).

### Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi/zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej oraz zdarzenia związane z nerkami (ertugliflozyna)

Początkowe zwiększenie średniego stężenia kreatyniny i zmniejszenie średniej wartości eGFR u pacjentów leczonych ertugliflozyną miały ogólnie charakter przejściowy w przypadku ciągłego leczenia. U pacjentów, u których stwierdzono w punkcie początkowym umiarkowane zaburzenia czynności nerek, zaobserwowano większe średnie zmiany, które nie powróciły do wartości początkowych w 26. tygodniu; zmiany te ustąpiły po zakończeniu leczenia.

Działania niepożądane ze strony nerek (np. ostre uszkodzenie nerek, zaburzenia czynności nerek, ostra przednerkowa niewydolność nerek) mogą występować u pacjentów leczonych ertugliflozyną, szczególnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których częstość

występowania działań niepożądanych ze strony nerek wynosiła odpowiednio 2,5%, 1,3% i 0,6% w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo.

#### Zakażenia grzybicze narządów płciowych (ertugliflozyna)

W zbiorczej analizie danych z trzech badań klinicznych z grupą kontrolną placebo zakażenia grzybicze kobiecych narządów płciowych (np. zakażenie drożdżakowe narządów płciowych, zakażenia grzybicze narządów płciowych, zakażenie pochwy, zapalenie sromu, zakażenie drożdżakowe sromu i pochwy, zakażenie grzybicze sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy) występowały u odpowiednio 9,1%, 12% i 3,0% kobiet leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Wśród kobiet zakończenie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,6% i 0% pacjentek leczonych ertugliflozyną i placebo (patrz punkt 4.4).

W tej samej zbiorczej analizie danych zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych (np. drożdżakowe zapalenie żołądki, zapalenie żołądki i napletka, zakażenie narządów płciowych, zakażenie grzybicze narządów płciowych) występowały u odpowiednio 3,7%, 4,2% i 0,4% mężczyzn leczonych ertugliflozyną w dawce 5 mg, ertugliflozyną w dawce 15 mg i placebo. Zakażenia grzybicze męskich narządów płciowych występowały częściej u nieobrzezanych mężczyzn. Wśród mężczyzn zakończenie leczenia z powodu zakażeń grzybiczych narządów płciowych stwierdzono u odpowiednio 0,2% i 0% pacjentów leczonych ertugliflozyną i placebo. W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie stulejki i sporadycznie wykonywano zabieg obrzezania (patrz punkt 4.4).

#### Sitagliptyna

Oprócz przedstawionych w tabeli powyżej działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego, działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym występowały z częstością, co najmniej 5% oraz ze zwiększoną częstością u pacjentów leczonych sitagliptyną obejmowały zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zapalenie błony śluzowej nosogardła. Dodatkowe działania niepożądane zgłaszane niezależnie od związku przyczynowego z produktem leczniczym, które występowały częściej u pacjentów leczonych sitagliptyną (bez osiągnięcia poziomu 5%, ale występujące z częstością o > 0,5% większą u pacjentów leczonych sitagliptyną niż w grupie kontrolnej), obejmowały zapalenia kości i stawów oraz ból kończyn.

Obserwowano większą częstość występowania niektórych działań niepożądanych po stosowaniu sitagliptyny w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi w porównaniu z badaniami sitagliptyny stosowanej w monoterapii. Obejmowały one hipoglikemię (działanie niepożądane występowało bardzo często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), grypę (często po stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)), nudności i wymioty (często po stosowaniu z metforminą), wzdęcia (często po stosowaniu z metforminą lub pioglitazonem), zaparcia (często w leczeniu skojarzonym z pochodnymi sulfonilomocznika i metforminą), obrzęki obwodowe (często po stosowaniu z pioglitazonem oraz w leczeniu skojarzonym z pioglitazonem i metforminą), senność i biegunkę (niezbyt często po stosowaniu z metforminą) oraz suchość w ustach (niezbyt często po stosowaniu z insuliną (zarówno z metforminą, jak i bez niej)).

#### *TECOS (badanie oceniające wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy)*

Do badania oceniającego wpływ sitagliptyny na układ sercowo-naczyniowy (TECOS) włączono 7332 pacjentów leczonych sitagliptyną w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz 7339 pacjentów otrzymujących placebo z populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Obie metody leczenia stosowano jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA<sub>1c</sub> i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. CV, Cardiovascular). Całkowita częstość występowania ciężkich działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących sitagliptynę była podobna do tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo.

W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania stosowali insulinę i (lub) sulfonilomocznik częstość występowania ciężkiej

hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 2,7% i 2,5% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy w chwili rozpoczęcia badania nie stosowali insuliny i (lub) sulfonilomocznika, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 1,0% i 0,7% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania obiektywnie potwierdzonych przypadków zapalenia trzustki w grupie pacjentów leczonych sitagliptyną wynosiła 0,3% i 0,2% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania produktu leczniczego Steglujan należy zastosować standardowe środki wspomagające (np. usunięcie niewchłoniętego produktu leczniczego z przewodu pokarmowego, obserwację kliniczną obejmującą uzyskanie elektrokardiogramu, a także zastosować leczenie wspomagające), w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

#### Ertugliflozyna

Ertugliflozyna nie wykazywała żadnych działań toksycznych u zdrowych ochotników, którym podawano doustnie pojedyncze dawki wynoszące do 300 mg i dawki wielokrotne wynoszące do 100 mg na dobę przez 2 tygodnie. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych ostrych objawów przedmiotowych i podmiotowych przedawkowania. Nie badano usuwania ertugliflozyny z organizmu metodą hemodializy.

#### Sitagliptyna

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób i z grupą kontrolną sitagliptyna była podawana w pojedynczych dawkach wynoszących do 800 mg. W jednym badaniu z zastosowaniem sitagliptyny w dawce wynoszącej 800 mg obserwowano minimalne wydłużenie odstępu QTc, którego nie uznano za istotne klinicznie. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania w badaniach klinicznych dawek większych niż 800 mg. W badaniach Fazy 1 z zastosowaniem dawek wielokrotnych nie stwierdzono żadnych klinicznych działań niepożądanych zależnych od dawki w przypadku podawania sitagliptyny w dawkach do 600 mg na dobę w okresach do 10 dni i 400 mg na dobę w okresach do 28 dni.

Sitagliptynę można w umiarkowanej ilości usunąć za pomocą dializoterapii. W badaniach klinicznych podczas hemodializy trwającej 3 do 4 godzin usunięto około 13,5% podanej dawki. W określonych stanach klinicznych można rozważyć zastosowanie przedłużonej hemodializy. Nie wiadomo, czy sitagliptynę można usunąć za pomocą dializy otrzewnowej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, złożone doustne leki obniżające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD24.

#### Mechanizm działania

Steglujan jest połączeniem dwóch leków hipoglikemizujących o dopełniających się mechanizmach działania: ertugliflozyny, będącej inhibitorem SGLT2 oraz fosforanu sitagliptyny, będącej inhibitorem dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), który stosowany jest w celu poprawy stopnia kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2.

### Ertugliflozyna

SGLT2 jest najważniejszym białkiem transportowym odpowiedzialnym za reabsorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. Ertugliflozyna jest silnym, selektywnym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Hamując aktywność SGLT2, ertugliflozyna zmniejsza reabsorpcję nerkową filtrowanej glukozy i obniża próg nerkowy dla glukozy, zwiększając tym samym wydalanie glukozy z moczem.

### Sitagliptyna

Sitagliptyna należy do klasy doustnych leków hipoglikemizujących nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4). Poprawa kontroli glikemii obserwowana podczas stosowania tego produktu leczniczego może być wynikiem pośrednictwa w zwiększaniu stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn. Hormony z grupy inkretyn, w tym glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1) oraz zależny od glukozy polipeptyd insulinotropowy (GIP) uwalniane są w jelicie przez cały dzień, a ich stężenie zwiększa się w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Inkretyny stanowią część systemu endogenego uczestniczącego w fizjologicznej kontroli homeostazy glukozy. Kiedy stężenie glukozy we krwi jest prawidłowe lub podwyższone, GLP-1 oraz GIP zwiększają syntezę insuliny i uwalnianie jej z komórek beta trzustki poprzez wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne z uwzględnieniem cyklicznego AMP. W zwierzęcych modelach cukrzycy typu 2 wykazano, że leczenie GLP-1 lub inhibitorami DPP-4 powoduje zwiększenie reaktywności komórek beta i pobudza biosyntezę oraz uwalnianie insuliny. Przy zwiększonym stężeniu insuliny nasila się wychwyt glukozy w tkankach. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu przez komórki alfa trzustki. Zmniejszenie stężenia glukagonu z jednoczesnym zwiększeniem stężenia insuliny prowadzi do ograniczenia wytwarzania glukozy w wątrobie, czego wynikiem jest zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. Działanie GLP-1 i GIP zależy od glukozy tak, że kiedy stężenie glukozy we krwi jest małe, nie obserwuje się pobudzenia uwalniania insuliny oraz zahamowania wydzielania glukagonu przez GLP-1. Zarówno w przypadku GLP-1, jak i GIP, pobudzenie uwalniania insuliny nasila się ze zwiększeniem stężenia glukozy powyżej wartości prawidłowych. Ponadto GLP-1 nie zaburza prawidłowej odpowiedzi glukagonu na hipoglikemię. Aktywność GLP-1 i GIP jest ograniczona przez enzym DPP-4, który powoduje szybką hydrolizę hormonów z grupy inkretyn z wytworzeniem nieaktywnych produktów. Sitagliptyna zapobiega hydrolizie hormonów z grupy inkretyn przez DPP-4, zwiększając w ten sposób stężenie aktywnych form GLP-1 i GIP w osoczu krwi. Poprzez zwiększenie stężenia aktywnych hormonów z grupy inkretyn sitagliptyna zwiększa uwalnianie insuliny oraz zmniejsza stężenie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią te zmiany stężenia insuliny i glukagonu prowadzą do zmniejszenia wartości hemoglobiny A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) oraz zmniejszenia stężenia glukozy na czczo i po posiłku. Zależny od glukozy mechanizm działania sitagliptyny różni się od mechanizmu działania pochodnych sulfonilomocznika, które powodują zwiększenie wydzielania insuliny nawet wówczas, gdy stężenie glukozy jest małe i może prowadzić do hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz u osób zdrowych. Sitagliptyna jest silnym i wysoce selektywnym inhibitorem enzymu DPP-4 i nie powoduje zahamowania blisko spokrewnionych enzymów DPP-8 czy DPP-9 w stężeniach terapeutycznych.

W trwającym dwa dni badaniu z udziałem zdrowych osób sama sitagliptyna zwiększała stężenia aktywnej postaci GLP-1, natomiast sama metformina zwiększała w podobnym stopniu stężenia aktywnej postaci i całkowitego GLP-1. Jednoczesne podawanie sitagliptyny i metforminy wywiera addytywny wpływ na stężenie aktywnej postaci GLP-1. Sitagliptyna powodowała zwiększenie stężenia aktywnej postaci GIP, natomiast metformina nie.

### Działanie farmakodynamiczne

#### Ertugliflozyna

##### *Wydalanie glukozy z moczem i objętość moczu*

Po podaniu pojedynczej i wielokrotnych dawek ertugliflozyny u zdrowych ochotników i u pacjentów z cukrzycą typu 2 zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie ilości glukozy wydalanej z moczem. Modelowanie zależności dawka-odpowiedź wskazuje, że ertugliflozyna w dawce 5 mg i 15 mg powoduje niemal maksymalne wydalanie glukozy z moczem (ang. UGE, urinary glucose excretion) u pacjentów z cukrzycą typu 2, zapewniając odpowiednio 87% i 96% maksymalnej inhibicji.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

### Ertugliflozyna w skojarzeniu z sitagliptyną

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z sitagliptyną oceniano w 3 wieloośrodkowych, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanych placebo i aktywnym lekiem porównawczym badaniach klinicznych Fazy 3 z udziałem 1985 pacjentów z cukrzycą typu 2. Pochodzenie rasowe pacjentów we wszystkich 3 badaniach było następujące: od 72,9 do 90,4% pacjentów rasy białej; od 0,0 do 20,3% Azjatów; od 1,9 do 4,5% rasy czarnej i od 4,8 do 5,4% rasy innej. Pacjenci pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego stanowili od 15,6 do 36,1% badanej populacji. Średni wiek pacjentów wśród uczestników tych 3 badań wynosił od 55,1 do 59,1 lat (zakres od 21 do 85 lat). Wśród uczestników 3 badań od 16,2 do 29,9% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a od 2,3 do 2,8% było w wieku  $\geq 75$  lat.

### Badanie czynnikowe dotyczące stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą

Łącznie 1233 pacjentów z cukrzycą typu 2 uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg w porównaniu z leczeniem poszczególnymi substancjami czynnymi. Pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była niedostatecznie kontrolowana w wyniku leczenia metforminą w monoterapii ( $\geq 1500$  mg/dobę), randomizowano do jednej z pięciu grup leczonych aktywnym lekiem: ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, sitagliptyną w dawce 100 mg lub sitagliptyną w dawce 100 mg w skojarzeniu z ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg, które podawano raz na dobę, jako leczenie uzupełniające do podstawowej terapii metforminą (patrz Tabela 2).

**Tabela 2: Wyniki w 26. tygodniu uzyskane w badaniu czynnikowym dotyczącym stosowania ertugliflozyny w połączeniu z sitagliptyną jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą w porównaniu z poszczególnymi substancjami czynnymi w monoterapii\***

|   | Ertugliflozyna 5 mg | Ertugliflozyna 15 mg | Sitagliptyna 100 mg | Ertugliflozyna 5 mg + Sitagliptyna 100 mg | Ertugliflozyna 15 mg + Sitagliptyna 100 mg |
|---|---------------------|----------------------|---------------------|---|--|
| <b>HbA1c (%)</b>  | <b>N = 250</b>      | <b>N = 248</b>       | <b>N = 247</b>      | <b>N = 243</b>                            | <b>N = 244</b>                             |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 8,6                 | 8,6                  | 8,5                 | 8,6                                       | 8,6  |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -1,0                | -1,1                 | -1,1                | -1,5                                      | -1,5                                       |
| Różnica w porównaniu z Sitagliptyną                                 |                     |                      |                     | -0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)            | -0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)             |
| Ertugliflozyną 5 mg   |                     |                      |                     | -0,5 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)            |  |
| Ertugliflozyną 15 mg (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)             |                     |                      |                     |   | -0,4 <sup>‡</sup> (-0,6; -0,3)             |
| <b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>                             | 66 (26,4)           | 79 (31,9)            | 81 (32,8)           | 127 <sup>§</sup> (52,3)                   | 120 <sup>§</sup> (49,2)                    |
| <b>Masa ciała (kg)</b>  | <b>N = 250</b>      | <b>N = 248</b>       | <b>N = 247</b>      | <b>N = 243</b>                            | <b>N = 244</b>                             |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 88,6                | 88,0                 | 89,8                | 89,5                                      | 87,5                                       |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -2,7                | -3,7                 | -0,7                | -2,5                                      | -2,9                                       |
| Różnica w stosunku do Sitagliptyny                                  |                     |                      |                     | -1,8 <sup>‡</sup> (-2,5; -1,2)            | -2,3 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,6)             |
| (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)                                  |                     |                      |                     |   |  |

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.



† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares) skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego, wyjściowej wartości eGFR i interakcji między punktem czasowym, a leczeniem.  
 ‡ p < 0,001 w porównaniu z grupą kontrolną.  
 § p < 0,001 w porównaniu do analogicznej dawki ertugliflozyny lub sitagliptyny (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

#### *Ertugliflozyna jako leczenie uzupełniające w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną*

Łącznie 463 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną w wyniku leczenia metforminą ( $\geq 1500$  mg/dobę) i sitagliptyną w dawce 100 mg raz na dobę uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny. Pacjentów randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg lub placebo raz na dobę, jako leczenia uzupełniającego do podstawowej terapii metforminą i sitagliptyną (patrz Tabela 3).

**Tabela 3: Wyniki uzyskane w 26. tygodniu w badaniu oceniającym stosowanie ertugliflozyny jako leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną\***

|   | <b>Ertugliflozyna<br/>5 mg</b> | <b>Ertugliflozyna<br/>15 mg</b> | <b>Placebo</b> |
|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>  | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 153</b>                  | <b>N = 153</b> |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 8,1                            | 8,0                             | 8,0            |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -0,8                           | -0,9                            | -0,1           |
| Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)    | -0,7 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,5) | -0,8 <sup>‡</sup> (-0,9; -0,6)  |                |
| <b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>                             | 50 (32,1) <sup>‡</sup>         | 61 (39,9) <sup>‡</sup>          | 26 (17,0)      |
| <b>Masa ciała (kg)</b>  | <b>N = 156</b>                 | <b>N = 153</b>                  | <b>N = 153</b> |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 87,6                           | 86,6                            | 86,5           |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -3,3                           | -3,0                            | -1,3           |
| Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)    | -2,0 <sup>‡</sup> (-2,6; -1,4) | -1,7 <sup>‡</sup> (-2,3; -1,1)  |                |

\* N obejmuje wszystkich zrandomizowanych, leczonych pacjentów, u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

† Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem rodzaju leczenia, punktu czasowego i wcześniejszego leczenia hipoglikemizującego.

‡ p ≤ 0,001 w porównaniu z placebo.

#### *Terapia skojarzona z zastosowaniem ertugliflozyny i sitagliptyny*

Łącznie 291 pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną poprzez dietę i ćwiczenia fizyczne uczestniczyło w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wieloośrodkowym, 26-tygodniowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ertugliflozyny w skojarzeniu z sitagliptyną. Pacjentów, którzy nie stosowali żadnej podstawowej terapii o działaniu hipoglikemizującym, randomizowano do otrzymywania ertugliflozyny w dawce 5 mg lub ertugliflozyny w dawce 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną (100 mg) lub placebo raz na dobę (patrz Tabela 4).

**Tabela 4: Wyniki uzyskane w 26. tygodniu w badaniu dotyczącym terapii skojarzonej z zastosowaniem ertugliflozyny i sitagliptyny\***

|   | <b>Ertugliflozyna 5 mg<br/>+ Sitagliptyna</b> | <b>Ertugliflozyna<br/>15 mg<br/>+ Sitagliptyna</b> | <b>Placebo</b> |
|---|---|--|----------------|
| <b>HbA1c (%)</b>  | <b>N = 98</b>                                 | <b>N = 96</b>                                      | <b>N = 96</b>  |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 8,9   | 9,0  | 9,0            |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -1,6  | -1,7   | -0,4           |
| Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> oraz 95% CI) | -1,2 <sup>‡</sup> (-1,5; -0,8)                | -1,2 <sup>‡</sup> (-1,6; -0,9)                     |                |
| <b>Pacjenci [N (%)] z HbA1c &lt; 7%</b>                             | 35 <sup>§</sup> (35,7)                        | 30 <sup>§</sup> (31,3)                             | 8 (8,3)        |
| <b>Masa ciała (kg)</b>  | <b>N = 98</b>                                 | <b>N = 96</b>                                      | <b>N = 97</b>  |
| Wartość wyjściowa (średnia)   | 90,8  | 91,3   | 95,0           |
| Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej (średnia LS <sup>†</sup> ) | -2,9  | -3,0   | -0,9           |
| Różnica w stosunku do placebo (średnia LS <sup>†</sup> , 95% CI)    | -2,0 <sup>‡</sup> (-3,0; -1,0)                | -2,1 <sup>‡</sup> (-3,1; -1,1)                     |                |

\* N obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i u których wykonano co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.

<sup>†</sup> Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów skorygowana na podstawie modelu liniowego z uwzględnieniem rodzaju leczenia, punktu czasowego oraz interakcji między punktem czasowym a leczeniem.

<sup>‡</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo.

<sup>§</sup> p < 0,001 w porównaniu z placebo (na podstawie porównania skorygowanego ilorazu szans w modelu regresji logistycznej z zastosowaniem wielokrotnej imputacji w odniesieniu do brakujących wartości).

#### *Stężenie glukozy w osoczu na czczo*

W trzech badaniach z grupą kontrolną placebo leczenie ertugliflozyną przyniosło statystycznie istotną redukcję wartości FPG. W przypadku stosowania ertugliflozyny w dawce 5 mg i 15 mg, skorygowane względem placebo redukcje wartości FPG wynosiły odpowiednio: 1,92 i 2,44 mmol/l w przypadku monoterapii, 1,48 i 2,12 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą oraz 1,40 i 1,74 mmol/l w przypadku leczenia uzupełniającego w skojarzeniu z metforminą i sitagliptyną.

Skojarzenie ertugliflozyny z sitagliptyną przyniosło znacząco większą redukcję wartości FPG w porównaniu z leczeniem sitagliptyną lub ertugliflozyną w monoterapii bądź stosowaniem placebo. Skojarzenie ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg z sitagliptyną spowodowało stopniowe zmniejszenie się wartości FPG odpowiednio o 0,46 do 0,65 mmol/l w porównaniu z ertugliflozyną w monoterapii oraz od 1,02 do 1,28 mmol/l w porównaniu z sitagliptyną w monoterapii. Skorygowana względem placebo redukcja w przypadku ertugliflozyny w dawce 5 mg lub 15 mg stosowanej w skojarzeniu z sitagliptyną wyniosła 2,16 mmol/l oraz 2,56 mmol/l.

#### *Skuteczność u pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 10%*

W badaniu z udziałem pacjentów, których glikemia była niedostatecznie kontrolowana za pomocą metforminy i u których wartość wyjściowa HbA1c wynosiła 7,5-11,0%, w podgrupie pacjentów z wyjściową wartością HbA1c ≥ 10% leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną przyniosło redukcję wartości HbA1c odpowiednio: o 2,35% i 2,66%, w porównaniu z 2,10%, 1,30% i 1,82% w przypadku stosowania odpowiednio: ertugliflozyny w dawce 5 mg, ertugliflozyny w dawce 15 mg i sitagliptyny w monoterapii.

#### *Stężenie glukozy po posiłku*

Stosowanie ertugliflozyny w dawce 5 i 15 mg w monoterapii przyniosło statystycznie istotną, skorygowaną względem placebo redukcję stężenia glukozy 2 godziny po posiłku wynoszącą 3,83 i 3,74 mmol/l.

Leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną przyniosło statystycznie istotną, skorygowaną względem placebo redukcję stężenia glukozy 2 godziny po posiłku wynoszącą 3,46 i 3,87 mmol/l.

### *Ciśnienie tętnicze*

Po 26 tygodniach leczenie ertugliflozyną w dawce 5 mg lub 15 mg w skojarzeniu z sitagliptyną w dawce 100 mg spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (ang. SBP) w porównaniu z sitagliptyną w monoterapii (spadek o -2,8 w przypadku E5/S100 i o -3,0 mmHg w przypadku E15/S100) lub z placebo (spadek o -4,4 w przypadku E5/S100 i o -6,4 mmHg w przypadku E15/S100). Ponadto, po dodaniu do podstawowej terapii metforminą i sitagliptyną, ertugliflozyna w dawce 5 mg i 15 mg przyniosła statystycznie istotne, skorygowane względem placebo zmniejszenie SBP, wynoszące odpowiednio 2,9 i 3,9 mmHg.

### *Analiza podgrup pacjentów*

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych ertugliflozyną w skojarzeniu z sitagliptyną istotna poprawa w zakresie parametru HbA<sub>1c</sub> była porównywalna w podgrupach zdefiniowanych według wieku, płci, rasy i czasu trwania cukrzycy typu 2.

### *Badanie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego TECOS*

Badanie TECOS było randomizowanym badaniem z udziałem 14 671 pacjentów w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem z wartością HbA<sub>1c</sub> wynoszącą  $\geq 6,5$  do 8,0% i rozpoznaną chorobą CV, którzy otrzymywali sitagliptynę (7332) w dawce 100 mg na dobę (lub 50 mg na dobę, jeśli wartość początkowa eGFR wynosiła  $\geq 30$  i  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) lub placebo (7339) jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem zmierzającym do regionalnych docelowych wartości dla HbA<sub>1c</sub> i czynników ryzyka CV. Pacjentów, u których wartość eGFR wynosiła  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nie włączono do badania. Populacja badania liczyła 2004 pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat oraz 3324 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

W trakcie badania całkowita średnia szacunkowa (ang. SD) różnica wartości HbA<sub>1c</sub> w grupach leczonych sitagliptyną i otrzymujących placebo wynosiła 0,29% (0,01), 95%CI (-0,32; -0,27);  $p < 0,001$ . Pierwszorzędowym sercowo-naczyniowym punktem końcowym była składowa pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem lub niestabilnej dusznicy bolesnej wymagającej hospitalizacji. Do drugorzędowych sercowo-naczyniowych punktów końcowych włączono pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru mózgu niezakończony zgonem; pierwsze wystąpienie poszczególnych składowych pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego; zgon z jakiegokolwiek przyczyny oraz zastoinową niewydolność serca wymagającą hospitalizacji.

Po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3 lata, sitagliptyna podawana jednocześnie z zazwyczaj stosowanym leczeniem nie powodowała zwiększenia ryzyka poważnych sercowo-naczyniowych działań niepożądanych lub ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w porównaniu z zazwyczaj stosowanym leczeniem bez sitagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz Tabela 5).

**Tabela 5. Wskaźniki występowania złożonych zdarzeń sercowo-naczyniowych i głównych zdarzeń drugorzędowych**

|   | Sitagliptyna 100 mg |  | Placebo    |  | Współczynnik ryzyka (95% CI) | wartość-p <sup>†</sup> |
|---|---------------------|--|------------|--|------------------------------|------------------------|
|   | N (%)               | Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat* | N (%)      | Wskaźnik częstości występowania na 100 pacjento-lat* |                              |                        |
| <b>Analiza w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem</b>   |                     |  |            |  |                              |                        |
| <b>Liczba pacjentów</b>   | 7332                |  | 7339       |  |                              |                        |
| <b>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy</b><br>(Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niestabilna dławica bolesna wymagająca hospitalizacji) | 839 (11,4)          | 4,1  | 851 (11,6) | 4,2  | 0,98 (0,89–1,08)             | < 0,001                |
| <b>Drugorzędowy złożony punkt końcowy</b><br>(Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem)   | 745 (10,2)          | 3,6  | 746 (10,2) | 3,6  | 0,99 (0,89–1,10)             | < 0,001                |
| <b>Zdarzenie drugorzędowe</b>   |                     |  |            |  |                              |                        |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych  | 380 (5,2)           | 1,7  | 366 (5,0)  | 1,7  | 1,03 (0,89–1,19)             | 0,711                  |
| Zawał mięśnia sercowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)  | 300 (4,1)           | 1,4  | 316 (4,3)  | 1,5  | 0,95 (0,81–1,11)             | 0,487                  |
| Udar mózgu (zakończony zgonem i niezakończony zgonem)   | 178 (2,4)           | 0,8  | 183 (2,5)  | 0,9  | 0,97 (0,79–1,19)             | 0,760                  |
| Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji   | 116 (1,6)           | 0,5  | 129 (1,8)  | 0,6  | 0,90 (0,70–1,16)             | 0,419                  |
| Zgon niezależnie od przyczyny   | 547 (7,5)           | 2,5  | 537 (7,3)  | 2,5  | 1,01 (0,90–1,14)             | 0,875                  |
| Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji <sup>‡</sup>   | 228 (3,1)           | 1,1  | 229 (3,1)  | 1,1  | 1,00 (0,83–1,20)             | 0,983                  |

\* Współczynnik częstości występowania na 100 pacjento-lat oblicza się za pomocą następującego wzoru:  $100 \times (\text{całkowita liczba pacjentów, u których w analizowanym okresie ekspozycji wystąpiło} \geq 1 \text{ zdarzenie na całkowitą liczbę pacjento-lat obserwacji})$ .

† Wg stratyfikowanego modelu Coxa na podstawie regionu. Dla złożonych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi równoważności, który ma wykazać, że współczynnik ryzyka wynosi mniej niż 1,3. Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych wartości-p odpowiadają testowi różnic we współczynnikach ryzyka.

‡ Analizę hospitalizacji ze względu na niewydolność serca dostosowano do niewydolności serca w wywiadzie w chwili rozpoczęcia badania.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Steglujan we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Steglujan

Wykazano biorównoważność produktu leczniczego Steglujan w stosunku do równoczesnego podawania równoważnych dawek ertugliflozyny i sitagliptyny w postaci tabletek.

Wpływ posiłku bogatego w tłuszcze na farmakokinetykę ertugliflozyny i sitagliptyny podawanych w postaci tabletek produktu leczniczego Steglujan jest porównywalny z wpływem obserwowanym w przypadku stosowania tych tabletek osobno. Podanie produktu leczniczego Steglujan wraz z jedzeniem powodowało zmniejszenie wartości  $C_{max}$  ertugliflozyny o 29%, natomiast nie miało znaczącego wpływu na wartość  $AUC_{inf}$  ertugliflozyny ani na wartości  $AUC_{inf}$  i  $C_{max}$  sitagliptyny.

## Ertugliflozyna

### Informacje ogólne

Farmakokinetyka ertugliflozyny jest podobna u osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2. Średnie wartości  $AUC$  i  $C_{max}$  w osoczu w stanie równowagi dynamicznej wynosiły odpowiednio: 398 ng·h/ml i 81 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 5 mg raz na dobę oraz 1193 ng·h/ml i 268 ng/ml w przypadku leczenia ertugliflozyną w dawce 15 mg raz na dobę. Stan równowagi dynamicznej zostaje osiągnięty po upływie 4 do 6 dni stosowania ertugliflozyny w schemacie raz na dobę. Parametry farmakokinetyczne ertugliflozyny nie są zależne od czasu, a w wyniku wielokrotnego dawkowania następuje maksymalnie 10-40% kumulacja leku w osoczu.

### Wełnianie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 5 mg i 15 mg szczytowe stężenie ertugliflozyny w osoczu (mediana  $T_{max}$ ) stwierdza się po 1 godzinie od przyjęcia leku na czczo. Wartości  $C_{max}$  i  $AUC$  ertugliflozyny w osoczu zwiększają się proporcjonalnie do wielkości dawki w przypadku podawania jednorazowych dawek wynoszących od 0,5 mg do 300 mg i dawek wielokrotnych wynoszących od 1 mg do 100 mg. Bezwzględna dostępność biologiczna ertugliflozyny po podaniu doustnym dawki 15 mg wynosi około 100%.

Podanie ertugliflozyny z bogatym w tłuszcze i wysokokalorycznym posiłkiem zmniejsza wartość  $C_{max}$  ertugliflozyny o 29% i wydłuża czas  $T_{max}$  o 1 godzinę, ale nie zmienia wartości  $AUC$  w porównaniu z przyjęciem leku na czczo. Obserwowany wpływ posiłków na farmakokinetykę ertugliflozyny nie jest uznawany za istotny klinicznie i ertugliflozyna może być podawana z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych Fazy 3 ertugliflozyna była podawana niezależnie od posiłków.

Ertugliflozyna jest substratem białek transportowych: glikoproteiny P (P-gp) i białka transportującego, warunkującego oporność w raku piersi (ang. BCRP, breast cancer resistance protein).

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji ertugliflozyny w stanie równowagi dynamicznej po podaniu dożylnym wynosi 86 l. Ertugliflozyna wiąże się z białkami osocza w 93,6% i stopień wiązania jest niezależny od stężenia ertugliflozyny w osoczu. Stopień wiązania z białkami osocza nie zmienia się w sposób znaczący u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Stosunek stężenia ertugliflozyny we krwi do stężenia w osoczu wynosi 0,66.

Ertugliflozyna nie jest substratem transporterów anionów organicznych (OAT1, OAT3), transporterów kationów organicznych (OCT1, OCT2), ani polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP1B1, OATP1B3) w warunkach *in vitro*.

### Metabolizm

Głównym mechanizmem klirensu ertugliflozyny jest metabolizm. Głównym szlakiem metabolicznym ertugliflozyny jest O-glukuronidacja z udziałem UGT1A9 i UGT2B7 do dwóch glukuronidów, które są nieaktywne farmakologicznie w istotnych klinicznie stężeniach. Metabolizm ertugliflozyny z udziałem enzymów CYP (utleniający) jest minimalny (12%).

### Eliminacja

Średni ogólnoustrojowy klirens osoczowy po dożylnym podaniu dawki 100 µg wynosił 11 l/h. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że średni okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z cukrzycą typu 2 i prawidłową czynnością nerek wynosi 17 godzin. Po podaniu doustnym roztworu [ $^{14}C$ ]-ertugliflozyny zdrowym uczestnikom około 41% i 50% dawki

radioaktywnej eliminowane było odpowiednio: z kałem i z moczem. Jedynie 1,5% podanej dawki ertugliflozyny było wydalane w niezmięnionej postaci z moczem, a 34% z kałem, co jest prawdopodobnie spowodowane wydzielaniem metabolitów glukuronidowych do żółci i następującą hydrolizą do leku macierzystego.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W kliniczno-farmakologicznym badaniu Fazy 1 z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (jak określono na podstawie eGFR) po podaniu pojedynczej dawki ertugliflozyny wynoszącej 15 mg średni wzrost AUC ertugliflozyny był  $\leq 1,7$ -krotny w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Ten wzrost wartości AUC ertugliflozyny uznawany jest za nieistotny klinicznie. Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w wartościach  $C_{max}$  ertugliflozyny między grupami pacjentów o zróżnicowanej czynności nerek. Wskaźnik dobowego wydalania glukozy z moczem zmniejszał się wraz z nasilającym się stopniem zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zaburzenia czynności nerek nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (na podstawie klasyfikacji Child-Pugh) nie powodowały zwiększenia ekspozycji na ertugliflozynę. Wartość AUC ertugliflozyny była mniejsza o około 13%, a  $C_{max}$  o około 21% w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby. To zmniejszenie ekspozycji na ertugliflozynę nie jest uznawane za istotne klinicznie. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania leku u pacjentów z niewydolnością wątroby klasy C wg skali Child-Pugh (ciężka niewydolność wątroby). Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na stopień wiązania ertugliflozyny z białkami osocza.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ertugliflozyny u dzieci i młodzieży.

#### *Wpływ wieku, masy ciała, płci i rasy*

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, masa ciała, płeć i rasa pacjenta nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ertugliflozyny.

### Sitagliptyna

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnie dawki wynoszącej 100 mg osobom zdrowym sitagliptyna była szybko wchłaniana, a jej stężenie w osoczu krwi osiągało szczytowe wartości (mediana  $T_{max}$ ) w ciągu 1 do 4 godzin po podaniu, średnie osoczowe AUC dla sitagliptyny wynosiło  $8,52 \mu M \cdot h$ , a  $C_{max}$  wynosiło 950 nM. Bezwzględna biodostępność sitagliptyny wynosi około 87%. Ponieważ przyjmowanie sitagliptyny podczas posiłku bogatego w tłuszcze nie wpływało na farmakokinetykę, Steglujan może być podawany z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Osoczowe AUC dla sitagliptyny zwiększało się w sposób proporcjonalny do dawki leku. W przypadku  $C_{max}$  i  $C_{24h}$  nie określono proporcjonalności względem dawki leku (wzrost  $C_{max}$  był większy niż zależny od dawki, a wzrost  $C_{24h}$  mniejszy niż zależny od dawki).

#### Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki dożylniej sitagliptyny wynoszącej 100 mg osobom zdrowym średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosi około 198 l. Frakcja sitagliptyny związana w sposób odwracalny z białkami osocza jest niska (38%).

#### Metabolizm

Sitagliptyna jest w przeważającej mierze eliminowana z moczem w postaci niezmięnionej, a metabolizm leku ma drugorzędne znaczenie. Około 79% sitagliptyny wydalane jest z moczem w postaci niezmięnionej.

Po podaniu doustnym [<sup>14</sup>C]sitagliptyny około 16% dawki radioaktywnej wydalane było w postaci metabolitów sitagliptyny. Wykryto sześć metabolitów w stężeniach śladowych i można spodziewać się, że nie odpowiadają one za działanie sitagliptyny hamujące aktywność DPP-4 w osoczu krwi. Wyniki badań *in vitro* wskazują na to, że głównym enzymem odpowiedzialnym za ograniczony metabolizm sitagliptyny jest CYP3A4 przy współdziałaniu CYP2C8.

Dane z badań *in vitro* wykazały, że sitagliptyna nie jest inhibitorem izoenzymów CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 czy 2B6 i nie indukuje CYP3A4 i CYP1A2.

#### Eliminacja

Po podaniu doustnym [<sup>14</sup>C] sitagliptyny osobom zdrowym około 100% podanej dawki radioaktywnej eliminowane było z kałem (13%) lub moczem (87%) w okresie jednego tygodnia od podania. Rzeczywisty końcowy okres półtrwania  $t_{1/2}$  po podaniu doustnym 100 mg sitagliptyny wynosił około 12,4 godziny. Sitagliptyna jedynie w minimalnym stopniu ulega akumulacji po podaniu w dawkach wielokrotnych. Klirens nerkowy wynosił około 350 ml/min.

Eliminacja sitagliptyny następuje głównie w wyniku wydalania przez nerki z udziałem aktywnego wydzielania kanalikowego. Sitagliptyna jest substratem dla ludzkiego transportera anionów organicznych-3 (hOAT-3), który może uczestniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Znaczenie kliniczne hOAT-3 w transporcie sitagliptyny nie zostało ustalone. Sitagliptyna jest także substratem dla glikoproteiny P, która także może pośredniczyć w eliminacji sitagliptyny przez nerki. Jednak cyklosporyna, inhibitor glikoproteiny P, nie zmniejsza klirensu nerkowego sitagliptyny. Sitagliptyna nie jest substratem dla transporterów OCT2, OAT1 czy PEPT1/2. W warunkach *in vitro* sitagliptyna nie hamuje transportu, w którym pośredniczy OAT3 ( $IC_{50}=160 \mu M$ ) lub glikoproteina P (do  $250 \mu M$ ), w istotnych terapeutycznie stężeniach w osoczu. W badaniu klinicznym sitagliptyna miała niewielki wpływ na stężenie digoksyny w osoczu krwi, co wskazuje na to, że może być słabym inhibitorem glikoproteiny P.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Steglujan z innymi produktami leczniczymi; natomiast badania takie przeprowadzono w odniesieniu do poszczególnych substancji czynnych.

#### Ocena ertugliflozyny w warunkach *in vitro*

W badaniach *in vitro* ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały lub nie inaktywowały enzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 i 3A4, ani nie indukowały aktywności enzymów CYP 1A2, 2B6 i 3A4. Ertugliflozyna i glukuronidy ertugliflozyny nie hamowały aktywności enzymów UGT1A6, 1A9 i 2B7 w badaniach *in vitro*. Ertugliflozyna była słabym inhibitorem enzymów UGT 1A1 i 1A4 w warunkach *in vitro* w wyższych stężeniach, które nie były klinicznie istotne. Glukuronidy ertugliflozyny nie wykazywały żadnego wpływu na te izoformy. Ogółem jest mało prawdopodobne, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę jednocześnie podawanych leków metabolizowanych przez te enzymy.

Ertugliflozyna lub glukuronidy ertugliflozyny nie hamują w sposób znaczący aktywności białek transportowych glikoproteiny P (P-gp), OCT2, OAT1 lub OAT3, ani polipeptydów transportujących OATP1B1 i OATP1B3 w istotnych klinicznie stężeniach w warunkach *in vitro*. Ogółem mało prawdopodobne jest, aby ertugliflozyna wpływała na farmakokinetykę innych jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są substratami tych białek transportowych.

#### Ocena sitagliptyny w warunkach *in vitro*

Z danych uzyskanych podczas badań *in vitro* wynika, że sitagliptyna nie hamuje ani nie indukuje aktywności izoenzymów CYP450. W badaniach klinicznych sitagliptyna nie powodowała znaczących zmian farmakokinetyki metforminy, gliburydu, symwastatyny, rozyglitazonu, warfaryny czy doustnych środków antykoncepcyjnych, co wskazuje na niewielką możliwość wchodzenia w interakcje z substratami CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 i transporterem kationów organicznych (ang.

OCT) w warunkach *in vivo*. Sitagliptyna w warunkach *in vivo* może być słabym inhibitorem glikoproteiny P.

W badaniach transportu leku w warunkach *in vitro* wykazano, że sitagliptyna jest substratem dla glikoproteiny P oraz transportera anionów organicznych 3 (ang. OAT3). Transport sitagliptyny, w którym pośredniczy OAT3, hamowany był w warunkach *in vitro* przez probenecyd, chociaż ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji uznawane jest za niewielkie. Jednoczesne stosowanie inhibitorów OAT3 nie było oceniane w warunkach *in vivo*.

#### Charakterystyka leku w populacjach pacjentów

U osób zdrowych i u pacjentów z cukrzycą typu 2 farmakokinetyka sitagliptyny była na ogół podobna.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek metabolizm, także przy udziale CYP3A4, ma tylko niewielki wpływ na klirens sitagliptyny. Metabolizm może być bardziej istotny w eliminacji sitagliptyny w przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek lub krańcowej niewydolności nerek (ESRD).

W porównaniu z grupą kontrolną złożoną ze zdrowych uczestników wartość AUC sitagliptyny w osoczu zwiększyła się umiarkowanie u pacjentów z  $GFR \geq 45$  do  $< 60$  ml/min. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u tych pacjentów, ponieważ zwiększenie tej wartości nie jest klinicznie istotne.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu łagodnym lub umiarkowanym ( $\leq 9$  punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowywanie dawki. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby ( $> 9$  punktów wg skali Child-Pugh). Jednak ze względu na to, że sitagliptyna jest eliminowana głównie przez nerki, nie należy się spodziewać, aby ciężkie zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na farmakokinetykę sitagliptyny.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki ze względu na wiek. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji przeprowadzonej z wykorzystaniem danych uzyskanych w Fazie 1 i w Fazie 2 badań stwierdzono, że wiek pacjenta nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny. U osób w podeszłym wieku (65 do 80 lat) stężenie sitagliptyny w osoczu krwi było o około 19% wyższe niż u osób młodszych.

#### *Dzieci*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania sitagliptyny u dzieci.

#### *Inne cechy charakterystyczne populacji pacjentów*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć, rasę lub wskaźnik masy ciała (BMI). Na podstawie łącznej analizy danych dotyczących farmakokinetyki uzyskanych w Fazie 1 oraz analizy danych dotyczących farmakokinetyki w populacji w Fazie 1 i w Fazie 2 badań stwierdzono, że cechy te nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę sitagliptyny.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności ostrej, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.



## Ertugliflozyna

### Toksyczność ogólna

Na myszach, szczurach i psach przeprowadzono badania toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnych dawek przez okres, odpowiednio: 13, 26 i 39 tygodni. Objawy toksyczności, które uznano za niepożądane, obserwowano głównie przy ekspozycji równej lub większej niż 77-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human dose) wynoszącej 15 mg/dobę. Większość działań toksycznych była zgodna z następstwami farmakologicznymi wydalania glukozy z moczem i obejmowała: zmniejszenie masy ciała i tkanki tłuszczowej, zwiększone spożywanie pokarmów, biegunkę, odwodnienie, zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy i zwiększenie innych parametrów w surowicy odzwierciedlające zwiększenie metabolizmu białek, glukoneogenezy oraz zaburzenie równowagi elektrolitowej, a także zmiany dotyczące oddawania moczu, takie jak wielomocz, cukromocz i kalciuria (obecność wapnia w moczu). Zmiany mikroskopowe związane z cukromoczem i (lub) kalciurią, obserwowane jedynie u gryzoni, obejmowały poszerzenie kanalików nerkowych, przerost warstwy kłębkowej nadnerczy (szczury) i zwiększony przyrost kości beleczkowej (szczury). Z wyjątkiem wymiotów, nie stwierdzono niepożądanych działań toksycznych u psów przy ekspozycji 379-krotnie większej niż ekspozycja na lek w postaci niezwiązanej u ludzi (AUC) przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę.

### Właściwości rakotwórcze

W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u myszy ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 5, 15 i 40 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono działania rakotwórczego ertugliflozyny przy dawkach wynoszących maksymalnie 40 mg/kg/dobę (około 41-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC). W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów ertugliflozynę podawano doustnie przez zgłębnik w dawkach wynoszących 1,5; 5 i 15 mg/kg/dobę. Działania rakotwórcze ertugliflozyny obejmowały zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego rdzenia nadnerczy u samców szczurów przy podawaniu dawki 15 mg/kg/dobę. Uznano, że zjawisko to było spowodowane zaburzeniem wchłaniania węglowodanów, zmieniającym homeostazę gospodarki wapniowej i że nie dotyczy ono ludzi. Wartość NOEL (ang. no-observed-effect level, najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się szkodliwego działania) dla działania rakotwórczego wynosiła 5 mg/kg/dobę (około 16-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę).

### Właściwości mutagenne

Ertugliflozyna nie wykazywała właściwości mutagennych ani klastogennych z aktywacją metaboliczną lub bez takiej aktywacji w testach odwrotnej mutacji u bakterii, w cytogenetycznych badaniach *in vitro* (na ludzkich limfocytach) i w testach mikrojądrowych *in vivo* u szczurów.

### Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniu dotyczącym wpływu na płodność i rozwój zarodka u szczurów ertugliflozynę podawano samcom i samicom szczurów w dawkach 5, 25 i 250 mg/kg/dobę. Nie stwierdzono wpływu na płodność przy dawce wynoszącej 250 mg/kg/dobę (około 386-krotność ekspozycji na lek w postaci niezwiązanej u ludzi przy MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie porównań AUC). Ertugliflozyna nie wykazywała szkodliwego wpływu na rozwój szczurów i królików przy ekspozycji matki, która była odpowiednio 239-krotnie i 1069-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC. U szczurów, przy zastosowaniu dawki toksycznej dla matki (250 mg/kg/dobę) stwierdzono mniejszą przeżywalność płodu i wyższy odsetek przypadków wad rozwojowych narządów wewnętrznych przy ekspozycji matki, która była 510-krotnie większa niż ekspozycja na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę.

W badaniach dotyczących rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego zaobserwowano zmniejszony wzrost i rozwój pourodzeniowy u szczurów, którym podawano ertugliflozynę od 6. dnia ciąży do 21. dnia laktacji w dawce  $\geq 100$  mg/kg/dobę (oszacowanej jako 239-krotność ekspozycji na maksymalną dawkę kliniczną u ludzi wynoszącą 15 mg/dobę, na podstawie AUC). Dojrzewanie

plciowe było opóźnione u obu płci podczas stosowania dawki 250 mg/kg/dobę (oszacowanej jako 620-krotność MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC).

Gdy ertugliflozynę podawano młodocianym szczurom od 21. dnia po urodzeniu do 90. dnia po urodzeniu, czyli w okresie rozwoju nerek odpowiadającym drugiemu i trzeciemu trymestrowi ciąży u ludzi, zaobserwowano zwiększenie masy nerek, poszerzenie miedniczek i kanalików nerkowych oraz mineralizację kanalików nerkowych przy ekspozycji 13-krotnie większej niż maksymalna ekspozycja kliniczna na dawkę 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na rozwój kości (krótsza kość udowa, rozrost kości beleczkowej w kości udowej) jak również wpływ na opóźnienie dojrzewania obserwowano przy ekspozycji 817-krotnie większej niż MRHD wynoszącej 15 mg/dobę, na podstawie AUC. Wpływ na nerki i kości nie był w pełni odwracalny po miesięcznym okresie rekonwalescencji.

### Sitagliptyna

U gryzoni obserwowano toksyczne działanie na nerki i wątrobę przy narażeniu ustrojowym przekraczającym 58 razy poziom narażenia człowieka, natomiast w przypadku narażenia 19-krotnie przekraczającego narażenie człowieka nie obserwowano żadnego wpływu. Przy narażeniu przekraczającym 67 razy narażenie w warunkach klinicznych obserwowano nieprawidłowości siekaczy u szczurów; w trwającym 14 tygodni badaniu u szczurów nie stwierdzono żadnego wpływu na zęby przy narażeniu 58-krotnym. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane. U psów przy narażeniu około 23 razy przekraczającym narażenie w warunkach klinicznych obserwowano przemijające, związane z leczeniem objawy fizyczne. Niektóre z nich, takie jak oddychanie z otwartym pyskiem, ślinienie się, pieniste wymioty, ataksja, drżenie, ograniczenie aktywności i (lub) zgarbiona postawa wskazywały na toksyczne uszkodzenie nerwów. Ponadto w badaniach histologicznych obserwowano także zwyrodnienie mięśni szkieletowych w stopniu nieznacznym lub niewielkim w przypadku dawek powodujących narażenie ustrojowe na poziomie przekraczającym około 23 razy narażenie człowieka. Nie stwierdzono żadnego wpływu na te parametry podczas narażenia 6-krotnie przekraczającego narażenie w warunkach klinicznych.

W badaniach przedklinicznych nie wykazano genotoksyczności sitagliptyny. Sitagliptyna nie miała działania rakotwórczego u myszy. U szczurów stwierdzono zwiększenie częstości występowania gruczolaków i raków wątroby podczas narażenia ustrojowego przekraczającego 58 razy narażenie człowieka. Ponieważ wykazano korelację działania hepatotoksycznego z wywoływaniem nowotworów wątroby u szczurów, zwiększona częstość występowania guzów wątroby była prawdopodobnie zjawiskiem wtórnym do przewlekłego działania hepatotoksycznego przy stosowaniu dużych dawek. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa (poziom, na którym lek nie wywiera wpływu stanowi w tym przypadku 19-krotność narażenia w warunkach klinicznych) obserwowane zmiany nowotworowe nie są uznawane za znaczące w odniesieniu do ludzi.

Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samic i samców szczurów w przypadku podawania sitagliptyny przed kryciem i w trakcie krycia.

W badaniu dotyczącym rozwoju przed-/pourodzeniowego szczurów, sitagliptyna nie wywierała żadnych działań niepożądanych.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję wykazano niewielkie, związane z leczeniem, zwiększenie częstości występowania zniekształceń żeber u płodów szczurów (brak, niedorozwój i falistość żeber) przy narażeniu ustrojowym większym niż 29-krotne narażenie człowieka. U królików obserwowano toksyczny wpływ na matkę przy ekspozycji na sitagliptynę większej niż 29-krotna dawka dla człowieka. Ze względu na szeroki margines bezpieczeństwa powyższe obserwacje nie wskazują na istotne zagrożenie rozrodczości u ludzi. Sitagliptyna przenika w znacznej ilości do mleka karmiących samic szczurów (wskaźnik mleko/osocze wynosi 4:1).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Wapnia wodorofosforan (bezwodny)  
Kroskarmeloza sodowa  
Sodu stearylofumarany (E 487)  
Magnezu stearynian (E 470b)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E 464)  
Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Wosk Carnauba (E 903)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z Aluminium/PVC/PA/Aluminium.

Opakowania po 14, 28, 30, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.  
Opakowania 30 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane

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 tabletki powlekane

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 marca 2018 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE - STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane  
ertugliflozyna/sitagliptyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) i 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1266/001 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/002 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/003 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/004 (30 x1 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/005 (84 tabletki powlekane)  
EU/1/18/1266/006 (90 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/013 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Steglujan 5 mg/100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER - STEGLUJAN 5 mg/100 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Steglujan 5 mg/100 mg tabletki  
ertugliflozyna/sitagliptyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE - STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane  
ertugliflozyna/sitagliptyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-piroglutaminowego ertugliflozyny) i 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
28 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletek powlekanych  
84 tabletki powlekane  
90 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1266/007 (14 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/008 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/009 (30 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/010 (30 x1 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/011 (84 tabletki powlekane)  
EU/1/18/1266/012 (90 tabletek powlekanych)  
EU/1/18/1266/014 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Steglujan 15 mg/100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER - STEGLUJAN 15 mg/100 mg**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Steglujan 15 mg/100 mg tabletki  
ertugliflozyna/sitagliptyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Steglujan 5 mg/100 mg tabletki powlekane Steglujan 15 mg/100 mg tabletki powlekane ertugliflozyna/sitagliptyna

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Steglujan i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Steglujan
3. Jak przyjmować lek Steglujan
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Steglujan
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Steglujan i w jakim celu się go stosuje**

##### **Co to jest lek Steglujan**

Steglujan zawiera dwie substancje czynne, ertugliflozynę i sitagliptynę.

- Ertugliflozyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (ang. SGLT2).
- Sitagliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (ang. DPP-4).

##### **W jakim celu stosuje się lek Steglujan**

- Steglujan zmniejsza stężenie cukru we krwi u dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 2.
- Steglujan może być stosowany zamiast ertugliflozyny i sitagliptyny przyjmowanych w postaci osobnych tabletek.
- Steglujan może być stosowany jako jedyny lek lub w skojarzeniu z niektórymi innymi lekami zmniejszającymi stężenie cukru we krwi.
- Podczas przyjmowania leku Steglujan należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz programu ćwiczeń fizycznych.

##### **Jak działa lek Steglujan**

- Działanie ertugliflozyny polega na blokowaniu aktywności białka SGLT2 w nerkach. Powoduje to wydalanie z moczem nadmiaru cukru obecnego we krwi.
- Sitagliptyna pomaga uzyskać większe stężenie insuliny uwalnianej po posiłku. Zmniejsza również ilość cukru wytwarzanego przez organizm.



## **Co to jest cukrzyca typu 2?**

Cukrzyca typu 2 to choroba w przebiegu której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny lub insulina wytwarzana w organizmie nie działa tak jak powinna. Organizm może także wytwarzać zbyt wiele cukru. Jeśli tak się dzieje, cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do poważnych zaburzeń zdrowia, takich jak choroby serca, choroby nerek, utrata wzroku i słabe krążenie krwi.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Steglujan**

### **Kiedy nie przyjmować leku Steglujan:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na ertugliflozynę lub sitagliptynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem i w trakcie przyjmowania leku Steglujan należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek.
- u pacjenta występuje lub występowała wcześniej grzybica pochwy lub prącia.
- pacjent chorował kiedykolwiek na ciężką chorobę serca lub miał udar mózgu.
- u pacjenta występuje lub występowała choroba trzustki (np. zapalenie trzustki).
- u pacjenta stwierdzono cukrzycę typu 1. Leku Steglujan nie należy stosować w leczeniu tej choroby.
- pacjent przyjmuje inne leki przeciwcukrzycowe: w przypadku stosowania określonych leków może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- pacjent może być zagrożony ryzykiem odwodnienia (na przykład, jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie wody z organizmu [leki moczopędne] lub zmniejszające ciśnienie krwi, lub u pacjentów w wieku powyżej 65 lat). Należy zasięgnąć porady na temat sposobów zapobiegania odwodnieniu.
- u pacjenta występują lub występowały kamienie żółciowe, uzależnienie od alkoholu lub bardzo wysokie stężenie triglicerydów (postać tłuszczu) we krwi. W takich sytuacjach może zwiększyć się ryzyko zapalenia trzustki (patrz punkt 4).
- u pacjenta wystąpi nagle zmniejszenie masy ciała, nudności lub wymioty, ból brzucha, nadmierne pragnienie, szybki i głęboki oddech, splątanie, nietypowa senność lub zmęczenie, słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapach moczu lub potu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. Mogą to być objawy „cukrzycowej kwasicy ketonowej” – powikłanie w przebiegu cukrzycy, które jest spowodowane zwiększonym stężeniem „ciał ketonowych” w moczu lub krwi, widocznym w badaniach laboratoryjnych. Ryzyko rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej może być zwiększone w przypadku długotrwałego głodzenia, nadmiernego spożycia alkoholu, odwodnienia, nagłego zmniejszenia dawki insuliny lub większego zapotrzebowania na insulinę w wyniku poważnego zabiegu chirurgicznego lub ciężkiej choroby.
- u pacjenta występowała wcześniej amputacja w obrębie kończyn dolnych.

Ważne jest, aby regularnie kontrolować stan stóp i przestrzegać wszelkich innych zaleceń dotyczących pielęgnacji stóp oraz właściwego poziomu nawodnienia otrzymanych od fachowego personelu medycznego. Należy natychmiast powiadomić lekarza, w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek ran lub zmiany zabarwienia skóry, albo wystąpienia tkliwości lub bólu stopy. Wyniki niektórych badań wskazują na to, że przyjmowanie ertugliflozyny mogło przyczynić się do zwiększenia liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u nogi).

U pacjentów przyjmujących sitagliptynę zgłaszano przypadki zapalenia trzustki (patrz punkt 4).

Jeśli lek ten jest stosowany w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę, może pojawić się małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia). Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przyjmowanego przez pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Stężenie glukozy w moczu**

Ze względu na mechanizm działania leku Steglujan podczas stosowania tego leku w wynikach badań wykrywana będzie obecność cukru (glukozy) w moczu.

#### **Dzieci i młodzież**

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat nie powinni przyjmować tego leku. Nie wiadomo, czy lek ten jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

#### **Steglujan a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza:

- jeśli pacjent przyjmuje leki zwiększające wydalanie wody z organizmu (leki moczopędne).
- jeśli pacjent przyjmuje inne leki zmniejszające stężenie cukru we krwi, takie jak insulina lub leki zwiększające wydzielanie insuliny przez trzustkę.
- jeśli pacjent przyjmuje digoksynę (lek stosowany w leczeniu arytmii serca oraz innych chorób serca). Jeśli digoksyna jest przyjmowana wraz z lekiem Steglujan, może być konieczne oznaczenie stężenia digoksyny we krwi.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub w razie wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Steglujan może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko. Nie należy stosować tego leku podczas ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Steglujan przenika do mleka ludzkiego. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszego sposobu karmienia dziecka podczas stosowania leku Steglujan. Nie należy stosować tego leku w okresie karmienia piersią lub gdy planowane jest karmienie piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek ten nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności podczas stosowania sitagliptyny, co może wpływać na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Nie prowadzić pojazdów lub używać narzędzi ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent odczuwa zawroty głowy podczas przyjmowania leku Steglujan.

Przyjmowanie tego leku w skojarzeniu z insuliną lub lekami zwiększającymi wydzielanie insuliny przez trzustkę może spowodować nadmierne zmniejszenie poziomu cukru we krwi (hipoglikemię), co może wywołać objawy takie jak drżenie, potliwość i zmiany widzenia, co z kolei może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **3. Jak przyjmować lek Steglujan**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę leku należy przyjmować**

- Zalecana dawka leku Steglujan to jedna tabletkę przyjmowana raz na dobę.
- Dawka leku Steglujan przyjmowana przez pacjenta będzie zależała od stanu pacjenta oraz dawki ertugliflozyny i metforminy koniecznej do kontrolowania stężenia cukru we krwi.
- Lekarz przepisze pacjentowi odpowiednią dla niego dawkę leku. Nie wolno samodzielnie zmieniać dawki leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

### **Sposób przyjmowania tego leku**

- Tabletkę należy połykać; w przypadku trudności w połykaniu tabletkę można przełamać lub pokruszyć.
- Należy przyjmować jedną tabletkę każdego ranka. Lek najlepiej przyjmować o tej samej porze każdego dnia; dzięki temu pacjentowi będzie łatwiej pamiętać o przyjęciu leku.
- Tabletkę można przyjmować z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.
- Podczas stosowania leku Steglujan należy przestrzegać odpowiedniej diety oraz planu ćwiczeń fizycznych.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Steglujan**

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Steglujan, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

### **Pominięcie przyjęcia leku Steglujan**

W razie pominięcia dawki, należy przyjąć ją tak szybko jak to jest możliwe. Jednakże, jeśli zbliża się pora zażycia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i dalej przyjmować lek według zwykłego schematu.

Nie należy stosować dawki podwójnej (dwóch dawek tego samego dnia) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie przyjmowania leku Steglujan**

Nie należy przerywać przyjmowania tego leku bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W przypadku przerwania przyjmowania leku może dojść do zwiększenia stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Odstawić lek Steglujan i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:**

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), mogący promieniować w kierunku pleców, z występowaniem nudności i wymiotów lub bez – mogą to być objawy zapalenia trzustki.
- Ciężka reakcja alergiczna (częstość nieznana), w tym wysypka, pokrzywka, pęcherze na skórze lub łuszczenie się skóry oraz obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub połykaniu. Lekarz może przepisać lek w celu leczenia reakcji alergicznej oraz inny lek w celu leczenia cukrzycy.

Jeśli pacjent zaobserwuje któregokolwiek z wyżej wymienionych ciężkich działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie tego leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

### **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:**

### **Cukrzycowa kwasica ketonowa (rzadko, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000)**

Poniżej wymieniono objawy cukrzycowej kwasicy ketonowej (patrz również punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”):

- zwiększone stężenie „ciał ketonowych” w moczu lub krwi
- nagłe zmniejszenie masy ciała
- nudności lub wymioty
- ból brzucha
- nadmierne pragnienie
- szybki i głęboki oddech
- dezorientacja
- nietypowa senność lub zmęczenie
- słodki zapach z ust, słodki lub metaliczny smak w ustach, bądź nietypowy zapachu moczu lub potu.

Objawy te mogą wystąpić niezależnie od stężenia glukozy we krwi. Lekarz może podjąć decyzję o tymczasowym przerwaniu lub zakończeniu leczenia lekiem Steglujan.

Jeśli pacjent zaobserwuje którekolwiek z wyżej wymienionych działań niepożądanych, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać do najbliższego szpitala.

### **Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w przypadku zaobserwowania następujących działań niepożądanych:**

#### **Odwodnienie (znaczna utrata wody z organizmu; często, może występować nie częściej niż u 1 osoby na 10)**

Objawy odwodnienia są następujące:

- suchość w jamie ustnej
- zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub osłabienie, szczególnie podczas wstawania
- omdlenia

Prawdopodobieństwo odwodnienia może być większe u pacjentów, którzy:

- mają problemy z nerkami
- przyjmują leki zwiększające wydalanie wody z organizmu (leki moczopędne) lub zmniejszające ciśnienie krwi
- są w wieku 65 lat lub starsi

#### **Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia; często)**

Lekarz poinformuje pacjenta, jak należy wyrównać małe stężenie cukru we krwi oraz co należy zrobić w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych wymienionych poniżej. Lekarz może zmniejszyć dawkę insuliny lub innego leku przeciwcukrzycowego.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe niskiego stężenia cukru we krwi mogą być następujące:

- ból głowy
- senność
- drażliwość
- głód
- zawroty głowy
- dezorientacja
- pocenie się
- uczucie roztrzęsienia
- osłabienie
- przyspieszone bicie serca

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych.

## **Do innych działań niepożądanych należą:**

### **Bardzo często**

- zakażenie drożdżakowe pochwy (pleśniawka)
- małe stężenie cukru we krwi

### **Często**

- zakażenia drożdżakowe prącia
- zmiany związane z oddawaniem moczu, w tym nagłe parcie na mocz, częstsze oddawanie moczu, oddawanie większej ilości moczu lub oddawanie moczu w nocy
- uczucie pragnienia
- świąd pochwy
- zmiany stężenia mocznika we krwi widoczne w wynikach badań krwi
- zmiany stężenia całkowitego oraz złego” cholesterolu (o nazwie LDL - rodzaj tłuszczu we krwi) widoczne w wynikach badań krwi
- zmiany liczby czerwonych krwinek widoczne w wynikach badań krwi (określane, jako zmiany stężenia hemoglobiny)
- zaparcia
- wzdęcia
- obrzęk rąk lub nóg
- grypa
- ból głowy
- zakażenia górnych dróg oddechowych
- niedrożny nos lub katar i ból gardła
- zapalenie kości i stawów
- ból ramienia lub nogi
- nudności lub wymioty

### **Niezbyt często (mogą występować nie częściej niż 1 osoby na 100)**

- zmiany czynności nerek widoczne w wynikach badań krwi (takie jak oznaczenie poziomu kreatyniny)
- ból podczas oddawania moczu
- ból żołądka
- biegunka
- senność
- suchość w ustach
- zawroty głowy
- świąd

### **Rzadko**

- zmniejszona liczba płytek krwi

### **Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)**

- choroby nerek (czasami wymagające dializy)
- bóle stawów
- bóle mięśni
- ból pleców
- śródmiąższowa choroba płuc
- pemfigoid pęcherzowy (rodzaj pęcherzy na skórze)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Steglujan

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie należy stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Steglujan

- Substancjami czynnymi leku są ertugliflozyna i sitagliptyna.
  - Każda tabletkowa powlekana leku Steglujan 5 mg/100 mg zawiera 5 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) i 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).
  - Każda tabletkowa powlekana leku Steglujan 15 mg/100 mg zawiera 15 mg ertugliflozyny (w postaci kwasu L-pirolutaminowego ertugliflozyny) i 100 mg sitagliptyny (w postaci sitagliptyny fosforanu jednowodnego).
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna (E 460), wapnia wodorofosforan (bezwodny), kroskarmeloza sodowa, sodu stearylofumarany (E 487), magnezu stearynian (E 470b).
  - Otoczka tabletki: hypromeloza (E 464), hydroksypropyloceluloza (E 463), tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czarny (E 172), wosk carnauba (E 903).

### Jak wygląda lek Steglujan i co zawiera opakowanie

- Steglujan 5 mg/100 mg, tabletki powlekane (tabletki) to beżowe w kształcie migdała tabletki powlekane o wymiarach 12,0 mm x 7,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „554” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.
- Steglujan 15 mg/100 mg, tabletki powlekane (tabletki) to brązowe w kształcie migdała tabletki powlekane o wymiarach 12,0 mm x 7,4 mm z wytłoczonym oznakowaniem „555” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Steglujan jest dostępny w blistrach z Aluminium/PVC/PA/Aluminium. Dostępne są opakowania po 14, 28, 30, 84, 90 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach oraz po 30x1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandia

**Wytwórca**  
Schering-Plough Labo NV  
Industriepark 30 – Zone A  
2220 Heist-op-den-Berg  
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel: + 370 5 2780247  
msd\_lietuva@merck.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpcoc\_greece@merck.com

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

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

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

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

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

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.



**ANEKS IV**

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA  
(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących ertugliflozyny i sitagliptyny, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Tymczasowe wnioski z trwającego badania klinicznego dotyczącego stosowania ertugliflozyny, jako leku z wyboru w ramach standardów postępowania klinicznego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie wskazują na około 1,2-1,6-krotne zwiększenie ryzyka amputacji w obrębie kończyn dolnych wśród pacjentów leczonych ertugliflozyną. Zwiększenie ryzyka amputacji w przypadku stosowania ertugliflozyny potwierdza również obszerny zbiór danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania. Aktualna informacja podana w ChPL: „w długoterminowych badaniach klinicznych dotyczących innego inhibitora SGLT2 obserwowano zwiększenie liczby przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (głównie palców u stóp)” jest niewystarczająca. Dlatego niedopuszczalne jest czekanie do czasu przedłożenia końcowych wyników badania MK-8835-004/B1521021 w 2020 r. W związku z tym, należy skorygować punkt 4.4 dotyczący amputacji w obrębie kończyn dolnych oraz zaktualizować treść Ulotki dla pacjenta zgodnie z treścią ChPL.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących ertugliflozyny i sitagliptyny komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) ertugliflozynę i sitagliptynę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.