

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 5 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-pirolglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).

Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 15 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-pirolglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete

bež filmsko obložene tablete, mandljaste oblike, velikosti 12,0 x 7,4 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "554" in brez oznake na drugi strani

Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete

rjave filmsko obložene tablete, mandljaste oblike, velikosti 12,0 x 7,4 mm, na eni strani z vtisnjeno oznako "555" in brez oznake na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Steglujan je indicirano pri odraslih, starih 18 let ali več, s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- če metformin in/ali sulfonilsečnina in ena od komponent zdravila Steglujan ne zagotavljajo ustrezne urejenosti glikemije.
- pri bolnikih, ki že prejemajo kombinacijo ertugliflozina in sitagliptina v ločenih tabletah.

(Za rezultate študij glede kombiniranega zdravljenja in učinkov na urejenost glikemije glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg ertugliflozina/100 mg sitagliptina enkrat na dan. Pri bolnikih, ki prenašajo začetni odmerek, se odmerek lahko poveča na 15 mg ertugliflozina/100 mg sitagliptina enkrat na dan, če je potrebno dodatno urejanje glikemije.

Pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, ki preidejo na zdravilo Steglujan, je mogoče odmerek ertugliflozina ohraniti.

Če se zdravilo Steglujan uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, bo morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga, da bi se zmanjšalo tveganje za hipoglikemijo (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

Pri bolnikih s hipovolemijo je priporočljivo to stanje odpraviti pred uvedbo zdravila Steglujan (glejte poglavje 4.4).

Če bolnik izpusti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov zdravila Steglujan na isti dan.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pred uvedbo zdravila Steglujan je priporočljivo oceniti delovanje ledvic in te kontrole pozneje redno ponavljati (glejte poglavje 4.4).

Uvedba tega zdravila ni priporočljiva pri bolnikih, ki imajo ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*) manj kot 60 ml/min/1,73 m² ali kreatininski očistek (CrCl) manj kot 60 ml/min (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Steglujan je treba ukiniti, kadar je eGFR neprestano manj kot 45 ml/min/1,73 m² ali CrCl neprestano manj kot 45 ml/min.

Kombinacije fiksnih odmerkov ertugliflozina in sitagliptina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, končno odpovedjo ledvic (ESRD - *end-stage renal disease*) ali bolnikih na dializi. Pri teh bolnikih ni pričakovati učinkovitosti ertugliflozina.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka zdravila Steglujan ni potrebna. Zdravila Steglujan niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Starejši (≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka zdravila Steglujan glede na starost ni potrebna. Pri starejših bolnikih je večja verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic. Ker se po uvedbi ertugliflozina lahko pojavijo nepravilnosti delovanja ledvic, sitagliptin pa se v veliki meri izloča skozi ledvice, je pri starejših bolnikih potrebno pogosteje oceniti delovanje ledvic. Upoštevati je treba delovanje ledvic in tveganje za hipovolemijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Podatkov glede izkušenj z zdravilom Steglujan pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je malo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Steglujan pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Steglujan je treba jemati peroralno enkrat na dan zjutraj, s hrano ali brez nje. V primeru težav pri požiranju se tableto lahko prelomi ali zdrobi, saj gre za farmacevtsko obliko s takojšnjim sproščanjem.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Steglujan se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) je povezana s tveganjem za razvoj akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba seznaniti z značilnim simptomom akutnega pankreatitisa, to je z dolgotrajno hudo bolečino v trebuhu. Opazili so, da je po prenehanju jemanja sitagliptina pankreatitis izzvenel (z ali brez podpornega zdravljenja), v zelo redkih primerih pa so poročali o nekrotizirajočem ali hemoragičnem pankreatitisu in/ali smrti. Ob sumu na pankreatitis je treba prenehati z jemanjem zdravila Steglujan in drugih zdravil, ki bi lahko povzročila pankreatitis. V primeru potrjenega akutnega pankreatitisa se zdravila Steglujan ne sme ponovno uvesti. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli pankreatitis.

Hipotenzija/hipovolemija

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna. Po uvedbi zdravila Steglujan se zato lahko pojavi simptomatska hipotenzija (glejte poglavje 4.8), zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (eGFR manj kot 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl manj kot 60 ml/min), starejših bolnikih (≥ 65 let), bolnikih, ki uporabljajo diuretike, ali bolnikih s hipotenzijo v anamnezi, ki uporabljajo antihipertenzive. Pred uvedbo zdravila Steglujan je treba oceniti volumsko stanje (volemijo) in ga korigirati, če je potrebno. Po uvedbi zdravljenja spremljajte znake in simptome.

Zaradi svojega mehanizma delovanja ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo in zviša kreatinin v serumu ter zmanjša eGFR. Zvišanje kreatinina v serumu in zmanjšanje eGFR sta bila večja pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (glejte poglavje 4.8).

V primeru stanj, ki lahko povzročijo izgubo tekočine (npr. boleznih prebavil), se pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Steglujan, priporoča skrbno spremljanje volumskega stanja (npr. s fizikalnim pregledom, meritvami krvnega tlaka, laboratorijskimi preiskavami, vključno s hematokritom) in elektrolitov. Dokler izguba tekočine ni odpravljena, pride v poštev začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Steglujan.

Diabetična ketoacidoza (DKA)

V kliničnih preskušanjih in v času trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2 - *sodium glucose co-transporter-2*), poročali o redkih primerih DKA, vključno z življenjsko nevarnimi in smrtnimi primeri; o takšnih primerih so poročali tudi v kliničnih preskušanjih z ertugliflozinom. V številnih primerih je bila klinična slika tega stanja neznačilna, z le zmerno zvišano koncentracijo glukoze v krvi, in sicer pod 14 mmol/l (250 mg/dl). Ni znano, ali je verjetnost za pojav DKA večja pri uporabi večjih odmerkov ertugliflozina.

Če se pojavijo nespecifični simptomi, kot so navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, prekomerna žeja, težave z dihanjem, zmedenost, neobičajna utrujenost ali zaspanost, je treba upoštevati tveganje za diabetično ketoacidozo. Ob pojavu teh simptomov je treba pri bolnikih takoj preveriti, ali gre za ketoacidozo, ne glede na koncentracijo glukoze v krvi.

Pri bolnikih s sumom na DKA ali z diagnosticirano DKA je treba zdravljenje z zdravilom Steglujan takoj ukiniti.

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi večjega kirurškega posega ali akutne resne bolezni. V obeh primerih je mogoče zdravilo Steglujan znova uvesti, ko se bolnikovo stanje stabilizira.

Pred uvedbo zdravila Steglujan je treba glede na bolnikovo anamnezo upoštevati dejavnike, ki bi lahko povečali nagnjenost h ketoacidozi.

Med bolniki, ki imajo lahko večje tveganje za DKA, so bolniki z nizko funkcijsko rezervo celic beta (npr. bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z nizkim C-peptidom ali odrasli z latentno avtoimunsko sladkorno boleznijo (LADA - *latent autoimmune diabetes in adults*) ali bolniki s pankreatitisom v anamnezi), bolniki s stanji, ki vodijo do omejenega vnosa hrane ali hude dehidracije, bolniki z zmanjšanim odmerkom insulina in bolniki s povečano potrebo po insulinu zaradi akutnih bolezni, operacije ali zlorabe alkohola. Pri teh bolnikih je pri uporabi zaviralcev SGLT2 potrebna previdnost.

Pri bolnikih, pri katerih se je predhodno med zdravljenjem z zaviralcem SGLT2 pojavila DKA, ponovno zdravljenje z zaviralcem SGLT2 ni priporočljivo, razen če je ugotovljen in odpravljen drug jasen sprožilni dejavnik.

Varnost in učinkovitost zdravila Steglujan pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 nista bili dokazani in se ga ne sme uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Maloštevni podatki iz kliničnih preskušanj nakazujejo pogost pojav DKA, če se bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 zdravi z zaviralci SGLT2.

Amputacije na spodnjih okončinah

V potekajoči klinični študiji ertugliflozina, dodanega k obstoječemu zdravljenju, pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno kardiovaskularno boleznijo v anamnezi, so pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, opazili približno 1,2 - 1,6-kratno povečanje števila primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov). Povečanje števila primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov) so opazili tudi v dolgotrajnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2. Ker osnovni mehanizem ni bil ugotovljen, dejavniki tveganja za amputacije, z izjemo splošnih dejavnikov tveganja, niso znani.

Pred uvedbo ertugliflozina/sitagliptina je treba upoštevati dejavnike iz bolnikove anamneze, ki lahko povečajo tveganje za amputacijo. V okviru previdnostnih ukrepov je treba razmisliti o skrbnem spremljanju bolnikov z višjim tveganjem za amputacije ter o svetovanju bolnikom glede pomembnosti redne preventivne oskrbe stopal in vzdrževanja ustrezne hidracije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo dogodki, ki lahko vodijo do amputacije, kot so kožne razjede na spodnjih okončinah, okužba, osteomielitis ali gangrena, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z ertugliflozinom/sitagliptinom.

Okvarjeno delovanje ledvic

Učinkovitost ertugliflozina je odvisna od delovanja ledvic in je pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic zmanjšana, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic pa učinkovitosti verjetno ni (glejte poglavje 4.2).

Zdravila Steglujan se ne sme uvesti pri bolnikih z eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl pod 60 ml/min. Če je eGFR neprestano manjša od 45 ml/min/1,73 m² ali CrCl neprestano manj kot 45 ml/min, je treba zdravilo Steglujan ukiniti zaradi zmanjšane učinkovitosti.

Delovanje ledvic je priporočljivo spremljati:

- pred uvedbo zdravila Steglujan in periodično med zdravljenjem (glejte poglavje 4.2).
- pogosteje pri bolnikih z eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² ali CrCl pod 60 ml/min.

Hipoglikemija med sočasno uporabo z insulinom in insulinskimi sekretagogi

Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim sekretagogom, za katera je znano, da povzročata hipoglikemijo (glejte poglavje 4.8). Med uporabo sitagliptina v kombinaciji z insulinom ali s sulfonilsečnino so opažali hipoglikemijo. Da bi zmanjšali tveganje za hipoglikemijo, bo pri uporabi v kombinaciji z zdravilom Steglujan morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Glivične okužbe spolovil

Ertugliflozin poveča tveganje za glivične okužbe spolovil. V preskušanjih z zaviralci SGLT2 je pri bolnikih z glivičnimi okužbami spolovil v anamnezi in pri neobrezanih moških obstajala večja verjetnost za razvoj glivičnih okužb spolovil (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba ustrezno spremljati in zdraviti.

Okužbe urinarnega trakta

Izločanje glukoze z urinom je lahko povezano s povečanim tveganjem za okužbe urinarnega trakta. Pojavnost okužb urinarnega trakta se ni znatno razlikovala med skupinama s 5 mg in 15 mg ertugliflozina (4,0 % in 4,1 %) ter skupino s placebom (3,9 %). Večina dogodkov je bila blagih ali zmernih, poročali niso o nobenem resnem primeru. V primeru zdravljenja pielonefritisa ali urosepse je treba razmisliti o začasni ukinitvi ertugliflozina.

Preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s sitagliptinom (glejte poglavje 4.8). Te reakcije vključujejo anafilaksijo, angioedem in eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom. Te reakcije so nastopile v prvih 3 mesecih po pričetku zdravljenja, v nekaterih primerih pa že po prvem odmerku. Če obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo, morate prenehati zdravljenje z zdravilom Steglujan. Oceniti morate tudi ostale možne vzroke za nastali zaplet ter začeti sladkorno bolezen zdraviti z drugimi zdravili.

Bulozni pemfigoid

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce DPP-4, vključno s sitagliptinom, poročali o buloznem pemfigoidu. Pri sumu na bulozni pemfigoid je treba prenehati z jemanjem zdravila Steglujan.

Starejši bolniki

Starejši bolniki imajo lahko povečano tveganje za hipovolemijo. Pri bolnikih, starih 65 let ali več, zdravljenih z ertugliflozinom, je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo, večja kot pri mlajših bolnikih. Pričakovati je, da ima zdravilo Steglujan pri starejših bolnikih z okvaro ledvic zmanjšano učinkovitost (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Srčno popuščanje

Izkušenj pri razredih I in II po NYHA (New York Heart Association – NYHA) je malo, izkušenj iz kliničnih študij z zdravilom Steglujan pri razredih III in IV po NYHA pa ni.

Laboratorijske preiskave urina

Zaradi mehanizma delovanja ertugliflozina bodo rezultati testov glukoze v urinu pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Steglujan, pozitivni. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

Motenje preiskave z 1,5-anhidroglucitolom (1,5-AG)

Spremljanje urejenosti glikemije s preiskavo 1,5-AG ni priporočljivo, saj pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce SGLT2, z merjenjem 1,5-AG ni mogoče zanesljivo oceniti urejenosti glikemije. Za spremljanje urejenosti glikemije je treba uporabiti alternativne metode.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja zdravil z zdravilom Steglujan niso izvedli, so pa takšne študije izvedli z ertugliflozinom in sitagliptinom, posameznima učinkovinama v zdravilu Steglujan.

Ertugliflozin

Farmakodinamične interakcije

Diuretiki

Ertugliflozin lahko doprinese k diuretičnemu učinku diuretikov in lahko poveča tveganje za dehidracijo in hipotenzijo (glejte poglavje 4.4).

Insulin in insulinski sekretagogi

Insulin in insulinski sekretagogi, kot so sulfonilsečnine, povzročajo hipoglikemijo. Ertugliflozin lahko poveča tveganje za hipoglikemijo, če se uporablja v kombinaciji z insulinom in/ali insulinskim

sekretagogom. Za zmanjšanje tveganja za hipoglikemijo bo zato v kombinaciji z zdravilom Steglujan morda potreben manjši odmerek insulina ali insulinskega sekretagoga (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko ertugliflozina

Glavni mehanizem očistka ertugliflozina je presnova z UGT1A9 in UGT2B7.

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih osebah z uporabo enkratnega odmerka, kažejo, da sitagliptin, metformin, glimepirid ali simvastatin ne spremenijo farmakokinetike ertugliflozina.

Uporaba večkratnih odmerkov rifampina (induktorja UGT in CYP) zmanjša AUC ertugliflozina za 39 % in njegove C_{max} za 15 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ne velja za klinično pomembno, zato se prilagoditev odmerka ne priporoča. Pri uporabi z drugimi induktorji (npr. karbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom) ni pričakovati klinično pomembnega učinka.

Vpliva zaviralcev UGT na farmakokinetiko ertugliflozina v kliničnih študijah niso preučevali, vendar se ne smatra, da bi bilo kakršno koli morebitno zvišanje izpostavljenosti ertugliflozinu zaradi zaviranja UGT klinično pomembno.

Vpliv ertugliflozina na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri zdravih prostovoljcih, kažejo, da ertugliflozin ni imel klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko sitagliptina, metformina ali glimepirida.

Sočasna uporaba simvastatina in ertugliflozina je povzročila povečanje AUC simvastatina za 24 % in njegove C_{max} za 19 % ter povečanje AUC simvastatina v obliki kisline za 30 % in njegove C_{max} za 16 %. Mehanizem majhnega povečanja simvastatina in simvastatina v obliki kisline ni znan in ga ne povzroča zaviranje OATP s strani ertugliflozina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.

Sitagliptin

Farmakokinetične interakcije

Vpliv drugih zdravil na sitagliptin

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

Presnova ima lahko pomembnejšo vlogo pri izločanju sitagliptina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo. Zato je mogoče, da pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno ledvično odpovedjo močni zaviralci encima CYP3A4 (kot so ketokonazol, itraconazol, ritonavir, klaritromicin) spremenijo farmakokinetiko sitagliptina.

Študije medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ali zdravih prostovoljcih kažejo na to, da metformin in ciklosporin nista imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko sitagliptina.

Vpliv sitagliptina na druga zdravila

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja sitagliptin ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, varfarina in peroralnih kontraceptivov.

Digoksin: Sitagliptin je imel majhen učinek na koncentracijo digoksina v plazmi. Po 10-dnevnem odmerjanju 0,25 mg digoksina v kombinaciji s 100 mg sitagliptina dnevno se je vrednost AUC digoksina v plazmi povečala povprečno za 11 %, vrednost C_{max} pa povprečno za 18 %. Prilagoditve odmerka digoksina ne priporočamo. Vendar pa je treba pri sočasni uporabi sitagliptina in digoksina bolnike s tveganjem za toksične učinke digoksina spremljati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi zdravila Steglujan pri nosečnicah ni podatkov. Podatkov o uporabi ertugliflozina pri nosečnicah je malo. Na podlagi rezultatov študij na živalih lahko ertugliflozin vpliva na razvoj in dozorevanje ledvic (glejte poglavje 5.3). Zdravila Steglujan se zato med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Dojenje

Glede prisotnosti zdravila Steglujan ali njegovih posameznih sestavin v materinem mleku, njegovih učinkih na dojenega otroka ali njegovih učinkih na nastajanje mleka ni podatkov. Študij s kombiniranimi sestavinama zdravila Steglujan na doječih živalih niso izvedli. Ertugliflozin in sitagliptin sta prisotna v mleku doječih podgan. Ertugliflozin je povzročal učinke pri mladičih doječih podgan.

Pri mladih podganah, ki so prejemale ertugliflozin, so opazali farmakološko posredovane učinke (glejte poglavje 5.3). Ker pri človeku dozorevanje ledvic poteka *in utero* ter v prvih 2 letih življenja, ko lahko pride do izpostavljenosti zaradi dojenja, tveganja za novorojence/otroke ne moremo izključiti. Zdravila Steglujan se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Vpliva zdravila Steglujan na plodnost pri ljudeh niso preučevali. V študijah na živalih niso opazili vplivov ertugliflozina ali sitagliptina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Steglujan nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati, da so pri uporabi sitagliptina poročali o omotici in zaspanosti. Če se zdravilo Steglujan uporablja v kombinaciji z insulinom ali insulinskim sekretagogom, je treba poleg tega bolnike opozoriti na tveganje za hipoglikemijo in na povečano tveganje za neželene učinke, povezane s hipovolemijo, kot je posturalna omotica (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Ertugliflozin in sitagliptin

Varnost sočasne uporabe ertugliflozina in sitagliptina so ocenili pri 990 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so bili 26 tednov zdravljeni v treh študijah: faktorski študiji ertugliflozina v odmerku 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s sitagliptinom v odmerku 100 mg enkrat na dan v primerjavi s posameznima sestavinama; s placebom nadzorovani študiji ertugliflozina v odmerku 5 mg ali 15 mg dodanega sitagliptinu v odmerku 100 mg in metforminu enkrat na dan; in s placebom nadzorovani študiji začetnega zdravljenja z ertugliflozinom v odmerku 5 mg ali 15 mg enkrat na dan v kombinaciji s 100 mg sitagliptina enkrat na dan (glejte poglavje 5.1). Pojavnost in vrsta neželenih učinkov iz teh treh študij sta bili podobni neželenim učinkom za ertugliflozin in so opisani spodaj v preglednici 1. V teh treh preskušanjih, ki so vključevala sitagliptin, niso ugotovili dodatnih neželenih učinkov glede na tri s placebom nadzorovane študije z ertugliflozinom (glejte spodaj).

Ertugliflozin

Združena s placebom nadzorovana preskušanja

Prvotno oceno varnosti so izvedli v treh združenih 26-tedenskih, s placebom nadzorovanih preskušanjih. Ertugliflozin so v enem preskušanju uporabili kot samostojno zdravljenje, v dveh preskušanjih pa kot dodatno zdravljenje (glejte poglavje 5.1). Ti podatki odražajo izpostavljenost

1.029 bolnikov ertugliflozinu s povprečnim trajanjem izpostavljenosti približno 25 tednov. Bolniki so prejeli 5 mg ertugliflozina (n = 519), 15 mg ertugliflozina (n = 510) ali placebo (n = 515) enkrat na dan.

Najpogosteje poročani neželeni učinki skozi celoten klinični program so bile vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil. Resna diabetična ketoacidoza se je pojavila redko. Glejte "Opis izbranih neželenih učinkov" za pogostnosti ter poglavje 4.4.

Sitagliptin

Poročali so o resnih neželenih učinkih, vključno s pankreatitisom in preobčutljivostnimi reakcijami. O hipoglikemiji so poročali pri kombinaciji s sulfonilsečnino (4,7 % - 13,8 %) in z insulinom (9,6 %) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj naštetih neželenih učinkov so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
zelo pogosti	vulvovaginalne glivične okužbe in druge glivične okužbe ženskih spolovil ^{*,†,1}
pogosti	kandidozni balanitis in druge glivične okužbe moških spolovil ^{*,†,1}
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija ²
Bolezni imunskega sistema	
neznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi odzivi ^{*,a,2}
Presnovne in prehranske motnje	
pogosti	hipoglikemija ^{*,†,1,2}
redki	diabetična ketoacidoza ^{*,†,1}
Bolezni živčevja	
pogosti	glavobol ²
občasni	omotica ²
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
neznana pogostnost	intersticijska pljučna bolezen ^{a,2}
Bolezni prebavil	
občasni	konstipacija ²
neznana pogostnost	bruhanje ^{a,2}
neznana pogostnost	akutni pankreatitis ^{a,*,b,2}
neznana pogostnost	hemoragični in nekrotizirajoči pankreatitis s smrtnim izidom ali brez ^{,a,2}
Bolezni kože in podkožja	
občasni	pruritus ^{a,2}
neznana pogostnost	angioedem ^{a,*,2}
neznana pogostnost	izpuščaj ^{a,*,2}
neznana pogostnost	urtikarija ^{a,*,2}
neznana pogostnost	kožni vaskulitis ^{a,*,2}
neznana pogostnost	eksfoliativna stanja na koži, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom ^{a,*,2}

neznana pogostnost	bulozni pemfigoid ^{a,*} , ²
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana pogostnost neznana pogostnost neznana pogostnost neznana pogostnost	artralgija ^{a,2} mialgija ^{a,2} bolečine v hrbtu ^{a,2} artropatija ^{a,2}
Žilne bolezni	
pogosti	hipovolemija ^{*,†,1}
Bolezni sečil	
pogosti občasni neznana pogostnost neznana pogostnost	povečano uriniranje ^{‡,1} disurija ¹ , zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije ^{†,1} okvara ledvične funkcije ^{a,2} akutna odpoved ledvic ^{3,2}
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosti	vulvovaginalni pruritus ¹
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	žeja ^{§,1}
Preiskave	
pogosti	spremenjeni lipidi v serumu ^{¶,1} , zvišanje hemoglobina ^{**1} , zvišanje BUN ^{¶¶1}

¹ Neželene učinki, povezani z ertugliflozinom.

² Neželene učinki, povezani s sitagliptinom.

* Glejte poglavje 4.4.

† Za dodatne informacije glejte podpoglavja spodaj.

‡ Vključuje polakisurijo, nujno potrebo po uriniranju, poliurijo, večje izločanje urina in nikturijo.

§ Vključuje žejo in polidipsijo.

[¶] Povprečne spremembe v odstotkih od izhodišča za 5 mg in 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom so znašale: za LDL-C 5,8 % oz. 8,4 % za ertugliflozin in 3,2 % za placebo, za celokupni holesterol 2,8 % oz. 5,7 % za ertugliflozin in 1,1 % za placebo; za HDL-C pa 6,2 % oz. 7,6 % za ertugliflozin in 1,9 % za placebo. Mediana sprememb v odstotkih od izhodišča za 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina v primerjavi s placebom je znašala za trigliceride -3,9 % oz. -1,7 % za ertugliflozin in 4,5 % za placebo

^{**} Delež oseb z najmanj 1 povečanjem hemoglobina > 2,0 g/dl je bil večji v skupinah, v katerih so prejeli 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (4,7 % oz. 4,1 %) kot v skupini, ki je prejela placebo (0,6 %).

^{¶¶} Delež oseb, pri katerih so se vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN - *blood urea nitrogen*) kadar koli zvišale za ≥ 50 % in bile > ZMN, je bil številčno večji v skupini, ki je prejela 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina (7,9 % oz. 9,8 %) glede na skupino, ki je prejela placebo (5,1 %).

^a Neželene učinki so bili zabeleženi v obdobju trženja zdravila.

^b Glejte *Študija srčno-žilne varnosti TECOS* spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipovolemija (ertugliflozin)

Ertugliflozin povzroči osmotsko diurezo, kar lahko povzroči zmanjšanje intravaskularnega volumna in neželene učinke, povezane s hipovolemijo. Po združenih podatkih iz s placebom nadzorovanih študij je bila pojavnost neželenih učinkov, povezanih s hipovolemijo (dehidracija, posturalna omotica, predsinkopa, sinkopa, hipotenzija in ortostatska hipotenzija), majhna (< 2 %) in se med skupinami z ertugliflozinom in placebom ni občutno razlikovala. V analizah podskupin širših združenih podatkov iz študij 3. faze so imele osebe z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², osebe stare ≥ 65 let in osebe na diuretikih v skupinah z ertugliflozinom večjo pojavnost hipovolemije kot v primerjalni skupini (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Med osebami z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² je bila pojavnost v skupini s 5 mg ertugliflozina 5,1 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 2,6 % in v primerjalni skupini 0,5 %, med osebami z eGFR od 45 do < 60 ml/min/1,73 m² pa so bile pojavnosti 6,4 % v skupini s 5 mg ertugliflozina, 3,7 % v skupini s 15 mg ertugliflozina in 0 % v primerjalni skupini.

Hipoglikemija (ertugliflozin)

V združenih s placebom nadzorovanih študijah je bila pojavnost dokumentirane hipoglikemije pri ertugliflozinu v odmerku 5 mg in 15 mg povečana (5,0 % in 4,5 %) v primerjavi s placebom (2,9 %). V tej populaciji je bila pojavnost hude hipoglikemije v vseh skupinah 0,4 %. Če so ertugliflozin uporabili kot samostojno zdravljenje, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v obeh skupinah z ertugliflozinom 2,6 % in 0,7 % v skupini s placebom. Če so ga uporabili kot dodatek k metforminu, je bila pojavnost hipoglikemičnih dogodkov v skupini s 5 mg ertugliflozina 7,2 %, v skupini s 15 mg ertugliflozina 7,8 % in v skupini s placebom 4,3 %.

Če so ertugliflozin dodali k metforminu in ga primerjali s sulfonilsečnino, je bila pojavnost hipoglikemij pri sulfonilsečnini večja (27 %) kot pri ertugliflozinu (5,6 % pri 5 mg ertugliflozina in 8,2 % pri 15 mg ertugliflozina).

Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, ki so kot osnovno zdravilo uporabljali insuline, sulfonilsečnine ali meglitinide, je bil delež dokumentiranih hipoglikemij pri 5 mg ertugliflozina 36 %, pri 15 mg ertugliflozina 27 % in pri placebo 36 % (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

Diabetična ketoacidoza (ertugliflozin)

V kliničnem programu za ertugliflozin so ketoacidozo ugotovili pri 3 od 3.409 (0,1 %) bolnikov, ki so prejeli ertugliflozin, in pri 0,0 % bolnikov, ki so prejeli primerjalno zdravilo (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje kreatinina v krvi/zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije in z ledvicami povezani dogodki (ertugliflozin)

Uvodno zvišanje povprečnega kreatinina in zmanjšanje povprečne eGFR pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, je bilo med neprekinjenim zdravljenjem na splošno prehodno. Bolniki z zmerno okvaro ledvic v izhodišču so imeli večje povprečne spremembe, ki se po 26 tednih niso vrnila na izhodišče; te spremembe so izginile po prenehanju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z ertugliflozinom, se lahko pojavijo z ledvicami povezani neželeni učinki (npr. akutna poškodba ledvic, okvara ledvic, akutna prerrenalna odpoved). To velja zlasti za bolnike z zmerno okvaro ledvic, pri katerih je bila pojavnost z ledvicami povezanih neželenih učinkov za 5 mg ertugliflozina 2,5 %, za 15 mg ertugliflozina 1,3 % in za placebo 0,6 %.

Glivične okužbe spolovil (ertugliflozin)

V združenih podatkih iz treh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj so se glivične okužbe ženskih spolovil (npr. genitalna kandidiaza, genitalna glivična okužba, okužba nožnice, vulvitis, vulvovaginalna kandidiaza, vulvovaginalna glivična okužba, vulvovaginitis) pojavile pri 9,1 % žensk, ki so prejemale 5 mg ertugliflozina, pri 12 % žensk, ki so prejemale 15 mg ertugliflozina, in pri 3,0 % tistih, ki so prejemale placebo. Delež prenehanja uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri ženskah, ki so prejemale ertugliflozin, 0,6 % in pri ženskah, ki so prejemale placebo, 0 % (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi istih združenih podatkov so se glivične okužbe spolovil pri moških (npr. kandidozni balanitis, balanopostitis, okužba spolovil, glivična okužba spolovil) pojavile pri 3,7 % moških, zdravljenih s 5 mg ertugliflozina, 4,2 % moških, zdravljenih s 15 mg ertugliflozina in 0,4 % moških, zdravljenih s placebom. Glivične okužbe spolovil pri moških so bile pogostejše pri neobrezanih moških. Delež prenehanj uporabe zdravila zaradi glivičnih okužb spolovil je bil pri moških, ki so prejeli ertugliflozin, 0,2 % in pri moških, ki so prejeli placebo, 0 %. V redkih primerih so poročali o fimozii in včasih je bila izvedena cirkumcizija (glejte poglavje 4.4).

Sitagliptin

Poleg zgoraj opisanih neželenih učinkov so ne glede na vzročno povezanost z zdravilom poročali o naslednjih neželenih učinkih s pojavnostjo najmanj 5 % in pogosteje pri bolnikih, zdravljenih s sitagliptinom: okužba zgornjih dihal in nazofaringitis. Dodatna neželena učinka, o katerih so poročali ne glede na vzročno povezanost z zdravilom in ki sta se pojavila pogosteje pri bolnikih,

zdravljenih s sitagliptinom (nista dosegala 5 % pojavnosti, vendar z > 0,5 % višjo pojavnostjo pri sitagliptinu kot v kontrolni skupini), sta bila osteoartritis in bolečina v okončinah.

Nekatere neželene učinke so opazili pogosteje v študijah kombinirane uporabe sitagliptina z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni kot v študijah samostojnega zdravljenja s sitagliptinom. Ti so vključevali hipoglikemijo (pogostnost – zelo pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), gripo (pogostnost – pogosta z insulinom (z ali brez metformina)), navzeo in bruhanje (pogostnost – pogosta z metforminom), flatulenco (pogostnost – pogosta z metforminom ali pioglitazonom), konstipacijo (pogostnost – pogosta v kombinaciji s sulfonilsečnino in metforminom), periferni edem (pogostnost – pogosta s pioglitazonom ali v kombinaciji s pioglitazonom in metforminom), zaspanost in diarejo (pogostnost – občasna z metforminom) in suha usta (pogostnost – občasna z insulinom (z ali brez metformina)).

TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin)

Študija srčno-žilne varnosti s sitagliptinom (TECOS) je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 7.332 bolnikov, ki so prejeli 100 mg sitagliptina na dan (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²), in 7.339 bolnikov, ki so prejeli placebo. Tako sitagliptin kot placebo sta bila dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA_{1c} in srčno-žilne dejavnike tveganja. Celotna pojavnost resnih neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, podobna kot pri tistih, ki so prejeli placebo.

V populaciji z namenom zdravljenja je bila med bolniki, ki so v izhodišču uporabljali insulin in/ali sulfonilsečnino, pojavnost hude hipoglikemije 2,7 % med tistimi, ki so prejeli sitagliptin, in 2,5 % med tistimi, ki so prejeli placebo; med bolniki, ki v izhodišču niso prejeli insulina in/ali sulfonilsečnine, je bila pojavnost hude hipoglikemije 1,0 % med bolniki, ki so prejeli sitagliptin, in 0,7 % med tistimi, ki so prejeli placebo. Pojavnost s presajo potrjenega pankreatitisa je bila 0,3 % med prejemniki sitagliptina in 0,2 % med prejemniki placeba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila Steglujan je treba uporabiti običajne podporne ukrepe (npr. odstraniti neabsorbirano vsebino iz prebavil, uvesti klinični nadzor, vključno z elektrokardiogramom, in podporno zdravljenje), kot narekuje bolnikovo klinično stanje.

Ertugliflozin

Enkratni peroralni odmerki ertugliflozina do 300 mg in večkratni odmerki do 100 mg na dan 2 tedna pri zdravih osebah niso pokazali nobenih toksičnih učinkov. Možnih akutnih simptomov in znakov prevelikega odmerjanja niso ugotovili. Odstranjevanje ertugliflozina s hemodializo ni raziskano.

Sitagliptin

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdrave osebe prejemale enkratne odmerke do 800 mg sitagliptina. V eni študiji so pri odmerku 800 mg sitagliptina opazili minimalno podaljšanje intervala QTc, ki pa ni veljalo za klinično pomembno. Izkušenj z odmerki, večjimi od 800 mg, iz kliničnih študij ni. V študijah večkratnih odmerkov 1. faze niso opazili od odmerka odvisnih kliničnih neželenih učinkov sitagliptina pri odmerkih do 600 mg na dan v obdobju do 10 dni in 400 mg na dan v obdobju do 28 dni.

Sitagliptin se zmerno dializira. V kliničnih študijah se je med 3- do 4-urno hemodializo odstranilo približno 13,5 % odmerka. Če je klinično primerno, se po potrebi lahko hemodializo podaljša. Ni znano, ali se sitagliptin dializira s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD24

Mehanizem delovanja

Zdravilo Steglujan je kombinacija dveh antihiperглиkemičnih učinkovin s komplementarnima mehanizmoma delovanja, namenjenih izboljšanju urejenosti glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: ertugliflozina, zaviralca SGLT2, in sitagliptinijevega fosfata, zaviralca dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4).

Ertugliflozin

SGLT2 je glavni prenašalec, odgovoren za reabsorpcijo glukoze iz glomerulnega filtrata nazaj v krvni obtok. Ertugliflozin je močan selektiven in reverzibilen zaviralec SGLT2. Z zaviranjem SGLT2 ertugliflozin zmanjša ledvično reabsorpcijo filtrirane glukoze in zniža ledvični prag za glukozo ter tako poveča izločanje glukoze v urinu.

Sitagliptin

Sitagliptin spada v skupino peroralnih antidiabetikov, imenovanih zaviralci DPP-4. Izboljšanje urejenosti glikemije, ki so ga opazili pri tem zdravilu, je lahko posledica povečanja količine aktivnih hormonov inkretinov. Inkretini, med katere spadata glukagonu podobni peptid 1 (GLP-1 - *glucagon-like peptide-1*) in od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP - *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), se izločajo iz črevesja ves dan, njihova količina pa se po jedi poveča. Inkretini so del endokrinega sistema, ki sodeluje pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Če je koncentracija glukoze v krvi normalna ali zvišana, GLP-1 in GIP preko znotrajceličnih signalnih mehanizmov, ki vključujejo ciklični AMP, povečata sintezo in sproščanje insulina iz beta celic trebušne slinavke. Na živalskih modelih sladkorne bolezni tipa 2 je bilo dokazano, da zdravljenje z zaviralci GLP-1 ali DPP-4 izboljša odzivnost beta celic za glukozo in stimulira biosintezo ter izločanje insulina. Zaradi višje koncentracije insulina se poveča vstop glukoze v tkiva. Poleg tega GLP-1 zmanjšuje izločanje glukagona iz alfa celic trebušne slinavke. Zaradi manjše koncentracije glukagona skupaj z večjo koncentracijo insulina se zmanjša nastajanje glukoze v jetrih, kar se odraža z nižjimi vrednostmi glukoze v krvi. Učinki GLP-1 in GIP so odvisni od koncentracije glukoze, tako da pri nizkih vrednostih glukoze v krvi stimulacije sproščanja insulina in zaviranja izločanja glukagona z GLP-1 niso opazili. Oba, GLP-1 in GIP, močneje stimulirata sproščanje insulina, ko se koncentracije glukoze zvišajo nad normalne vrednosti. Poleg tega GLP-1 ne zmanjša normalnega odziva glukagona na hipoglikemijo. Aktivnost GLP-1 in GIP je omejena z encimom DPP-4, ki inkretine hitro hidrolizira do neaktivnih oblik. Sitagliptin preprečuje hidrolizo inkretinov z DPP-4 in tako povečuje plazemske koncentracije aktivnih oblik GLP-1 in GIP. S povečanjem količine aktivnih inkretinov sitagliptin povečuje izločanje insulina in zmanjšuje količino glukagona na od količine glukoze odvisen način. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s hiperglikemijo se zaradi spremembe količine insulina in glukagona zmanjša količina hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) in zmanjša koncentracija glukoze na tešče in po obroku. Mehanizem delovanja sitagliptina, ki je odvisen od koncentracije glukoze, se razlikuje od mehanizma delovanja sulfonilsečnin, ki povečajo izločanje insulina tudi pri nizkih koncentracijah glukoze in lahko tako pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 kot pri zdravih osebah povzročijo hipoglikemijo. Sitagliptin je močan in močno selektiven zaviralec encima DPP-4 in v terapevtskih koncentracijah ne zavira zelo sorodnih encimov DPP-8 ali DPP-9.

V dvodnevni študiji pri zdravih osebah je sitagliptin sam povečal koncentracijo aktivnega GLP-1, pri čemer je tudi sam metformin v podobnem obsegu povečal koncentracijo aktivnega in celokupnega GLP-1. Sočasno jemanje sitagliptina in metformina ima aditivni učinek na koncentracijo aktivnega GLP-1. Sitagliptin je povečal koncentracijo aktivnega GIP, metformin pa ne.

Farmakodinamični učinki

Ertugliflozin

Izločanje glukoze v urinu in količina urina

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so po uporabi enega ali več odmerkov ertugliflozina opažali od odmerka odvisno povečanje količine v urinu izločene glukoze. Modeliranje odmerka glede na odziv kaže, da odmerka 5 mg in 15 mg ertugliflozina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 povzročita skoraj maksimalno izločanje glukoze v urinu (UGE - *urinary glucose excretion*) in dosežeta 87 % (odmerek 5 mg) in 96 % (odmerek 15 mg) maksimalnega zavrta.

Klinična učinkovitost in varnost

Ertugliflozin v kombinaciji s sitagliptinom

Učinkovitost in varnost ertugliflozina v kombinaciji s sitagliptinom so preučevali v 3 multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom ali primerjalno učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah 3. faze, ki so vključevale 1.985 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. V teh 3 študijah je bila rasna porazdelitev naslednja: od 72,9 % do 90,4 % je bilo belcev, od 0,0 % do 20,3 % Azijcev, od 1,9 % do 4,5 % črncev in od 4,8 do 5,4 % drugih. Latinoameričani so predstavljali od 15,6 % do 36,1 % populacije. Povprečna starost bolnikov v teh 3 študijah je bila od 55,1 do 59,1 leta (razpon od 21 do 85 let). V teh 3 študijah je bilo od 16,2 do 29,9 % bolnikov starih ≥ 65 let in od 2,3 do 2,8 % ≥ 75 let.

Faktorska študija z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom

Skupno 1.233 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični 26-tedenski, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s 100 mg sitagliptina v primerjavi z vsako posamezno komponento. Bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejene s samostojnim zdravljenjem z metforminom (≥ 1.500 mg/dan) so randomizirali v eno od petih skupin z aktivnim zdravljenjem: ertugliflozin 5 mg ali 15 mg, sitagliptin 100 mg ali sitagliptin 100 mg v kombinaciji s 5 mg ali 15 mg ertugliflozina enkrat na dan ob hkratnem nadaljevanju osnovnega zdravljenja z metforminom (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Rezultati faktorске študije z ertugliflozinom in sitagliptinom kot dodatkom h kombiniranemu zdravljenju z metforminom v primerjavi s posameznimi komponentami po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 5 mg + sitagliptin 100 mg	ertugliflozin 15 mg + sitagliptin 100 mg
HbA1c (%)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	8,6	8,6	8,5	8,6	8,6
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,0	-1,1	-1,1	-1,5	-1,5
Razlika v primerjavi s sitagliptinom ertugliflozinom 5 mg ertugliflozinom 15 mg (povprečje LS [†] , 95 % IZ)				-0,4 [‡] (-0,6; -0,3) -0,5 [‡] (-0,6; -0,3)	-0,5 [‡] (-0,6; -0,3) -0,4 [‡] (-0,6; -0,3)
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	66 (26,4)	79 (31,9)	81 (32,8)	127 [§] (52,3)	120 [§] (49,2)
Telesna masa (kg)	n = 250	n = 248	n = 247	n = 243	n = 244
Izhodišče (povprečje)	88,6	88,0	89,8	89,5	87,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,7	-3,7	-0,7	-2,5	-2,9
Razlika v primerjavi s sitagliptinom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)				-1,8 [‡] (-2,5; -1,2)	-2,3 [‡] (-2,9; -1,6)

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

[†] povprečja po metodi najmanjših kvadratov (LS – *least squares*), prilagojena za zdravljenje, čas, izhodiščno eGFR in interakcijo med časom in zdravljenjem

[‡] p < 0,001 v primerjavi s kontrolno skupino

[§] p < 0,001 v primerjavi z ustreznim odmerkom ertugliflozina ali sitagliptina (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Ertugliflozin kot dodatek h kombiniranemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom

Skupno 463 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih s kombinacijo metformina (≥ 1.500 mg/dan) in 100 mg sitagliptina enkrat na dan, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski, s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina. Bolnike so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg ali placebo enkrat na dan kot dodatek k osnovnemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Rezultati študije dodatka ertugliflozina v kombinaciji z metforminom in sitagliptinom po 26 tednih*

	ertugliflozin 5 mg	ertugliflozin 15 mg	placebo
HbA1c (%)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	8,1	8,0	8,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-0,8	-0,9	-0,1
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-0,7 [‡] (-0,9; -0,5)	-0,8 [‡] (-0,9; -0,6)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	50 (32,1) [‡]	61 (39,9) [‡]	26 (17,0)
Telesna masa (kg)	n = 156	n = 153	n = 153
Izhodišče (povprečje)	87,6	86,6	86,5
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-3,3	-3,0	-1,3
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-2,0 [‡] (-2,6; -1,4)	-1,7 [‡] (-2,3; -1,1)	

* n vključuje vse randomizirane, zdravljene bolnike, ki so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

† povprečja po metodi najmanjših kvadratov, prilagojena za zdravljenje, čas in predhodno antihiperглиkemično zdravljenje

‡ p < 0,001 v primerjavi s placebom

Kombinirano zdravljenje z ertugliflozinom in sitagliptinom

Skupno 291 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, neustrezno urejenih z dieto in telesno aktivnostjo, je sodelovalo v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, 26-tedenski, s placebom nadzorovani študiji za oceno učinkovitosti in varnosti ertugliflozina v kombinaciji s sitagliptinom. Te bolnike, ki niso prejeli nobenega osnovnega antihiperглиkemičnega zdravljenja, so randomizirali tako, da so prejeli ertugliflozin 5 mg ali ertugliflozin 15 mg v kombinaciji s sitagliptinom (100 mg) ali placebo enkrat na dan (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Rezultati študije kombiniranega zdravljenja z ertugliflozinom in sitagliptinom po 26. tednih*

	ertugliflozin 5 mg + sitagliptin	ertugliflozin 15 mg + sitagliptin	placebo
HbA1c (%)	n = 98	n = 96	n = 96
Izhodišče (povprečje)	8,9	9,0	9,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-1,6	-1,7	-0,4
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] in 95 % IZ)	-1,2 [‡] (-1,5; -0,8)	-1,2 [‡] (-1,6; -0,9)	
Bolniki [n (%)] s HbA1c < 7 %	35 [§] (35,7)	30 [§] (31,3)	8 (8,3)
Telesna masa (kg)	n = 98	n = 96	n = 97
Izhodišče (povprečje)	90,8	91,3	95,0
Sprememba od izhodišča (povprečje LS [†])	-2,9	-3,0	-0,9
Razlika v primerjavi s placebom (povprečje LS [†] , 95 % IZ)	-2,0 [‡] (-3,0; -1,0)	-2,1 [‡] (-3,1; -1,1)	

* n vključuje vse bolnike, ki so prejeli vsaj en odmerek študijskega zdravila in so imeli vsaj eno meritev spremenljivke izida.

† povprečja po metodi najmanjših kvadratov so prilagojena na podlagi longitudinalnega modela z vključenimi členi za zdravljenje, čas in interakcijo med časom in zdravljenjem

‡ p < 0,001 v primerjavi s placebom

§ p < 0,001 v primerjavi s placebom (na podlagi primerjave prilagojenih razmerij obetov iz modela logistične regresije z uporabo metode večkratne imputacije za manjkajoče podatke)

Glukoza v plazmi na tešče

V treh s placebom nadzorovanih študijah je ertugliflozin povzročil statistično značilno znižanje glukoze v plazmi na tešče. Za ertugliflozin v odmerku 5 mg in 15 mg so bila za placebo korigirana znižanja glukoze v plazmi na tešče: 1,92 oz. 2,44 mmol/l kot samostojno zdravljenje, 1,48 oz. 2,12 mmol/l kot dodatek k metforminu in 1,40 oz. 1,74 mmol/l kot dodatek k metforminu in sitagliptinu.

Kombinacija ertugliflozina in sitagliptina je znižala glukozo v plazmi na tešče značilno bolj kot sitagliptin ali ertugliflozin vsak sam ali kot placebo. Kombinacija ertugliflozina v odmerku 5 mg ali 15 mg in sitagliptina je dodatno znižala glukozo v plazmi na tešče za 0,46 oz. 0,65 mmol/l v primerjavi s samim ertugliflozinom in za 1,02 oz. 1,28 mmol/l v primerjavi s samim sitagliptinom. Za placebo korigirano znižanje z ertugliflozinom v odmerku 5 mg ali 15 mg v kombinaciji s sitagliptinom je bilo 2,16 oz. 2,56 mmol/l.

Učinkovitost pri bolnikih z izhodišnim HbA1c ≥ 10 %

V študiji pri bolnikih z nezadostno nadzorovano hiperglikemijo ob zdravljenju z metforminom z izhodišnim HbA1c od 7,5 do 11,0 % je med podskupino bolnikov z izhodišnim HbA1c ≥ 10 % kombinacija ertugliflozina 5 mg oz. 15 mg s sitagliptinom zmanjšala HbA1c za 2,35 % oz. 2,66 % v primerjavi z 2,10 %, 1,30 % oz. 1,82 % za ertugliflozin 5 mg, ertugliflozin 15 mg oz. sitagliptinuporabljenih samostojno.

Postprandialna glukozna

Pri samostojnem zdravljenju je ertugliflozin statistično značilno znižal za placebo korigirano koncentracijo glukoze 2 uri po obroku, in sicer odmerek 5 mg za 3,83 mmol/l in odmerek 15 mg za 3,74 mmol/l.

Kombinacija 5 mg oz. 15 mg ertugliflozina s sitagliptinom je statistično značilno znižala za placebo korigirano koncentracijo glukoze 2 uri po obroku za 3,46 oz. 3,87 mmol/l.

Krvni tlak

Po 26-tedenskem zdravljenju je pri kombinaciji ertugliflozina v odmerku 5 mg ali 15 mg in sitagliptina v odmerku 100 mg prišlo do statistično značilnega znižanja sistoličnega krvnega tlaka (SBP - *systolic blood pressure*) v primerjavi s samim sitagliptinom (-2,8 mmHg za E5/S100 in -3,0 mmHg za E15/S100) ali v primerjavi s placebom (-4,4 mmHg za E5/S100 in -6,4 mmHg za E15/S100). Prav tako je z dodajanjem k osnovnemu zdravljenju z metforminom in sitagliptinom prišlo do statistično pomembnih s placebom korigiranih znižanj SBP (za ertugliflozin 5 mg 2,9 mmHg, za ertugliflozin 15 mg pa 3,9 mmHg).

Analiza podskupine

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenih z ertugliflozinom v kombinaciji s sitagliptinom, je bilo izboljšanje HbA1c pri podskupinah, opredeljenih glede na starost, spol in raso in trajanje sladkorne bolezni tipa 2 podobno.

Študija srčno-žilne varnosti TECOS

TECOS je bila randomizirana študija, ki je v populaciji z namenom zdravljenja vključevala 14.671 bolnikov s HbA1c $\geq 6,5$ do 8,0 % in potrjeno srčno-žilno boleznijo, ki so prejeli sitagliptin v odmerku 100 mg na dan (7.332 bolnikov) (ali 50 mg na dan, če so imeli izhodiščno eGFR ≥ 30 in < 50 ml/min/1,73 m²) ali placebo (7.339 bolnikov), dodana običajnemu zdravljenju glede na regionalne smernice za HbA1c in srčno-žilne dejavnike tveganja. Bolniki z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² niso smeli biti vključeni v študijo. Študijska populacija je vključevala 2.004 bolnike, stare ≥ 75 let, in 3.324 bolnikov z okvaro ledvic (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²).

Med potekom študije je bila celokupna ocenjena povprečna (standardni odklon) razlika v HbA1c med skupino, ki je prejela sitagliptin, in skupino, ki je prejela placebo, 0,29 % (0,01), 95 % IZ (-0,32; -0,27), $p < 0,001$. Primarni srčno-žilni opazovani dogodek je bil sestavljen iz prvega pojava srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi nestabilne angine pectoris. Sekundarni srčno-žilni opazovani dogodki so vključevali prvi pojav srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida; prvi pojav posameznih komponent primarnega sestavljenega dogodka; umrljivost zaradi vseh vzrokov ter sprejem v bolnišnico zaradi kongestivnega srčnega popuščanja.

Po 3 letih spremljanja (mediana) sitagliptin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, dodan običajnemu zdravljenju, ni povečal tveganja za pomembne neželene srčno-žilne dogodke ali tveganja

za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja v primerjavi z bolniki, ki so prejeli običajno zdravljenje brez sitagliptina (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Deleži sestavljenih srčno-žilnih izidov in ključnih sekundarnih izidov

	sitagliptin 100 mg		placebo		Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	Vrednost p [†]
	n (%)	Delež pojavnosti na 100 bolnik- let*	n (%)	Delež pojavnosti na 100 bolnik-let*		
Analiza populacije z namenom zdravljenja						
Število bolnikov	7.332		7.339			
Primarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida, možganska kap brez smrtnega izida ali sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris)	839 (11,4)	4,1	851 (11,6)	4,2	0,98 (0,89–1,08)	< 0,001
Sekundarni sestavljeni opazovani dogodek (Srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida)	745 (10,2)	3,6	746 (10,2)	3,6	0,99 (0,89–1,10)	< 0,001
Sekundarni izid						
Srčno-žilna smrt	380 (5,2)	1,7	366 (5,0)	1,7	1,03 (0,89–1,19)	0,711
Vsi primeri miokardnega infarkta (s smrtnim izidom ali brez njega)	300 (4,1)	1,4	316 (4,3)	1,5	0,95 (0,81–1,11)	0,487
Vsi primeri možganske kapi (s smrtnim izidom ali brez njega)	178 (2,4)	0,8	183 (2,5)	0,9	0,97 (0,79–1,19)	0,760
Sprejem v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris	116 (1,6)	0,5	129 (1,8)	0,6	0,90 (0,70–1,16)	0,419
Smrt zaradi katerega koli vzroka	547 (7,5)	2,5	537 (7,3)	2,5	1,01 (0,90–1,14)	0,875
Sprejem v bolnišnico zaradi srčnega popuščanja [‡]	228 (3,1)	1,1	229 (3,1)	1,1	1,00 (0,83–1,20)	0,983

* Pojavnost na 100 bolnik-let je izračunana kot $100 \times$ (celotno število bolnikov z ≥ 1 dogodkom med ustreznim obdobjem izpostavljenosti na celotno število bolnik-let spremljanja).

[†] Na podlagi Coxovega modela, stratificiranega po regiji. Za sestavljene opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranju neinferiornosti z namenom dokaza, da je razmerje ogroženosti manjše od 1,3. Za vse druge opazovane dogodke ustrezajo vrednosti p testiranjem razlik razmerij ogroženosti.

[‡] Analiza hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja je upoštevala (tj. je bila prilagojena za) anamnezo srčnega popuščanja v izhodišču.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Steglujan za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Steglujan

Pokazalo se je, da je zdravilo Steglujan bioekvivalentno sočasni uporabi ustreznih odmerkov tablet ertugliflozina in sitagliptina.

Vplivi obroka z visoko vsebnostjo maščob na farmakokinetiko ertugliflozina in sitagliptina v obliki tablet zdravila Steglujan so bili podobni tistim, o katerih so poročali za posamezne tablete. Uporaba zdravila Steglujan s hrano je zmanjšala C_{max} ertugliflozina za 29 % in ni pomembno vplivala na AUC_{inf} ertugliflozina ter na AUC_{inf} in C_{max} sitagliptina.

Ertugliflozin

Splošni uvod

Farmakokinetika ertugliflozina je pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 podobna. Med uporabo 5 mg ertugliflozina enkrat na dan je bila v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna plazemska AUC 398 ng•h/ml in C_{max} 81 ng/ml, med uporabo 15 mg ertugliflozina enkrat na dan pa sta bili ti vrednosti 1.193 ng•h/ml in 268 ng/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo po 4 do 6 dneh uporabe ertugliflozina enkrat na dan. Ertugliflozin ne kaže od časa odvisne farmakokinetike in ima po večkratnem odmerjanju od 10- do 40-odstotno kopičenje v plazmi.

Absorpcija

Po enkratnem peroralnem odmerku 5 mg ali 15 mg ertugliflozina na tešče se največja koncentracija ertugliflozina v plazmi (mediani t_{max}) pojavi 1 uro po odmerku. C_{max} in AUC ertugliflozina v plazmi se po enkratnih odmerkih od 0,5 mg do 300 mg in večkratnih odmerkih od 1 mg do 100 mg povečujeta sorazmerno odmerku. Absolutna peroralna biološka uporabnost ertugliflozina po uporabi odmerka 15 mg je približno 100 %.

Uporaba ertugliflozina z obrokom z visoko vsebnostjo maščob in zelo kaloričnim obrokom v primerjavi z uporabo na tešče zmanjša C_{max} ertugliflozina za 29 % in podaljša njegov t_{max} za 1 uro, ne spremeni pa AUC . Opaženi vpliv hrane na farmakokinetiko ertugliflozina ne velja za klinično pomembnega in ertugliflozin se lahko jemlje s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih 3. faze so ertugliflozin uporabljali ne glede na obroke.

Ertugliflozin je substrat prenašalcev p-glikoproteina in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP - *breast cancer resistance protein*).

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve ertugliflozina v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenski uporabi odmerka je 86 l. Vezava ertugliflozina na beljakovine v plazmi je 93,6-odstotna in je neodvisna od koncentracije ertugliflozina v plazmi. Vezava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Razmerje koncentracij ertugliflozina med krvjo in plazmo je 0,66.

Ertugliflozin ni substrat organskih anionskih prenašalcev (OAT1, OAT3), organskih kationskih prenašalcev (OCT1, OCT2) ali organskih anionskih prenašalnih polipeptidov (OATP1B1, OATP1B3) *in vitro*.

Biotransformacija

Presnova je primarni mehanizem očistka ertugliflozina. Glavna presnovna pot ertugliflozina je O-glukuronidacija z UGT1A9 in UGT2B7, pri čemur nastaneta glukuronida, ki v klinično pomembnih koncentracijah nista farmakološko aktivna. Presnova ertugliflozina s CYP (oksidativna presnova) je minimalna (12 %).

Izločanje

Povprečni sistemski plazemski očistek po intravenski uporabi odmerka 100 µg je bil 11 l/h. Povprečni eliminacijski razpolovni čas pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic, ocenjen na podlagi populacijske farmakokinetične analize, je bil 17 ur. Po uporabi peroralne raztopine [¹⁴C]-ertugliflozina pri zdravih osebah se je v blatu izločilo približno 41 % z zdravilom povezane radioaktivnosti in v urinu približno 50 %. Kot nespremenjeni ertugliflozin se je v urinu izločilo le 1,5 % uporabljenega odmerka, v blatu pa 34 % uporabljenega odmerka, kar je verjetno posledica izločanja glukuronidnih presnovkov v žolču in poznejše hidrolize teh v matično spojino.

Posebne populacije

Okvara ledvic

V klinični farmakološki študiji 1. faze so pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (določeno glede na eGFR) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic po uporabi enkratnega odmerka 15 mg ertugliflozina ugotovili povprečno $\leq 1,7$ -kratno povečanje AUC ertugliflozina. To povečanje AUC ertugliflozina ne velja za klinično pomembno. Med skupinami z različnim delovanjem ledvic niso ugotovili klinično pomembnih razlik v C_{\max} ertugliflozina. 24-urno izločanje glukoze v urinu se je z napredujočo stopnjo okvare ledvic zmanjševalo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvaro ledvic niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Okvara jeter

Zmerna okvara jeter (na podlagi lestvice po Child-Pugh-u) ni povečala izpostavljenosti ertugliflozinu. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter se je AUC ertugliflozina zmanjšala za približno 13 % in njegova C_{\max} za približno 21 %. To zmanjšanje izpostavljenosti ertugliflozinu ne velja za klinično pomembno. Kliničnih izkušenj pri bolnikih z okvaro jeter v razredu C po Child-Pugh-u (huda okvara) ni. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter niso ugotovili vpliva na vezavo ertugliflozina na beljakovine v plazmi.

Pediatrična populacija

Študij z ertugliflozinom pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

Vpliv starosti, telesne mase, spola in rase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, telesna masa, spol in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko ertugliflozina.

Sitagliptin

Absorpcija

Po peroralni uporabi 100 mg odmerka pri zdravih osebah se je sitagliptin hitro absorbiral; največje koncentracije v plazmi (mediana vrednost t_{\max}) so se pojavile v 1 do 4 urah po odmerku, povprečna vrednost AUC sitagliptina v plazmi je bila $8,52 \mu\text{M}\cdot\text{ur}$, vrednost C_{\max} je bila 950 nM. Absolutna biološka uporabnost sitagliptina je približno 87 %. Sočasno zaužitje sitagliptina ter obroka z veliko maščobami ni vplivalo na farmakokinetiko, zato se zdravilo Steglujan lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Vrednost AUC sitagliptina v plazmi se je povečevala sorazmerno z odmerkom. Za vrednosti C_{\max} in $C_{24\text{ur}}$ niso ugotovili sorazmernega povečanja z odmerkom (vrednost C_{\max} se je povečevala bolj kot sorazmerno, vrednost $C_{24\text{ur}}$ pa se je povečevala manj kot sorazmerno).

Porazdelitev

Pri zdravih osebah je povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku sitagliptina približno 198 litrov. Delež sitagliptina, reverzibilno vezanega na plazemske beljakovine, je majhen (38 %).

Biotransformacija

Sitagliptin se primarno izloča z urinom v nespremenjeni obliki, presnova pa je manj pomemben način izločanja. Približno 79 % sitagliptina se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

Po peroralnem odmerku [^{14}C]sitagliptina se je približno 16 % radioaktivnosti izločilo v obliki presnovkov sitagliptina. Šest presnovkov je bilo odkritih v sledih, zanje pa se ne pričakuje, da sodelujejo pri zaviralnem delovanju sitagliptina na DPP-4 v plazmi. Študije *in vitro* so pokazale, da je primarni encim, odgovoren za omejeno presnovo sitagliptina, CYP3A4, pri presnovi pa sodeluje tudi CYP2C8.

In vitro pridobljeni podatki kažejo, da sitagliptin ni zaviralec izoencimov CYP CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ali 2B6 in ni induktor CYP3A4 ter CYP1A2.

Izločanje

Po dajanju peroralnega odmerka [¹⁴C]sitagliptina zdravim osebam se je v enem tednu po prejemu odmerka približno 100 % prejete radioaktivnosti izločilo z blatom (13 %) ali urinom (87 %). Po prejemu 100 mg peroralnega odmerka sitagliptina je navidezni končni $t_{1/2}$ znašal približno 12,4 ure. Kopičenje sitagliptina po večkratnih odmerkih je minimalno. Ledvični očistek je bil približno 350 ml/min.

Izločanje sitagliptina poteka primarno preko ledvične sekrecije in vključuje aktivno tubularno sekrecijo. Sitagliptin je substrat za humani organski anionski prenašalec-3 (hOAT-3 - *human organic anion transporter-3*), ki bi lahko bil vključen v izločanje sitagliptina skozi ledvice. Klinični pomen hOAT-3 pri transportu sitagliptina ni bil dokazan. Sitagliptin je tudi substrat za p-glikoprotein, ki je prav tako lahko vključen pri izločanju sitagliptina skozi ledvice, vendar pa ciklosporin, zaviralec p-glikoproteina, ni zmanjšal ledvičnega očistka sitagliptina. Sitagliptin ni substrat za prenašalce OCT2 ali OAT1 ali PEPT1/2. Sitagliptin *in vitro* pri terapevtsko pomembnih plazemskih koncentracijah ni zaviral prenosa z OAT3 ($IC_{50} = 160 \mu M$) ali s p-glikoproteinom (do $250 \mu M$). V klinični študiji je sitagliptin imel majhen učinek na koncentracije digoksina v plazmi, kar kaže, da je sitagliptin lahko blagi zaviralec p-glikoproteina.

Medsebojno delovanje zdravil

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Steglujan in drugimi zdravili niso izvedli; so pa take študije izvedli s posameznima učinkovinama.

Ocena ertugliflozina in vitro

V študijah *in vitro* ertugliflozin in ertugliflozinovi glukuronidi niso zavirali ali deaktivirali CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2C8, 2B6, 2D6 ali 3A4 in niso inducirali CYP 1A2, 2B6 ali 3A4. Ertugliflozin in njegovi glukuronidi *in vitro* niso zavirali aktivnosti UGT 1A6, 1A9 ali 2B7. Ertugliflozin je bil pri večjih koncentracijah, ki niso klinično pomembne, šibek zaviralec UGT 1A1 in 1A4 *in vitro*. Ertugliflozinovi glukuronidi nimajo vpliva na te izoforme. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki se izločajo z delovanjem teh encimov.

Ertugliflozin ali njegovi glukuronidi ne zavirajo pomembno prenašalcev P-glikoproteina, OCT2, OAT1 ali OAT3 ali prenašalnih polipeptidov OATP1B1 in OATP1B3 v klinično pomembnih koncentracijah *in vitro*. V splošnem ni verjetno, da bi ertugliflozin vplival na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati teh prenašalcev.

Ocena sitagliptina in vitro

Podatki *in vitro* kažejo, da sitagliptin ne zavira in ne inducira izoencimov CYP450. V kliničnih študijah sitagliptin ni pomembno spremenil farmakokinetike metformina, gliburida, simvastatina, rosiglitazona, varfarina ali peroralnih kontraceptivov. To je *in vivo* pokazatelj, da je nagnjenost k povzročanju interakcij s substrati encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in OCT majhna. Sitagliptin lahko *in vivo* blago zavira p-glikoprotein.

Študije transporta *in vitro* so pokazale, da je sitagliptin substrat za p-glikoprotein in OAT3. *In vitro* je probenecid zaviral transport sitagliptina, ki ga uravnava OAT3, čeprav se smatra, da je tveganje za klinično pomembne interakcije majhno. Sočasne uporabe zaviralcev OAT3 *in vivo* niso ovrednotili.

Značilnosti pri bolnikih

Pri zdravih osebah in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je farmakokinetika sitagliptina na splošno podobna.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ima presnova, vključno preko CYP3A4, le majhno vlogo v očistku sitagliptina. Presnova ima lahko večjo vlogo pri izločanju sitagliptina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic.

V primerjavi z normalnimi zdravimi kontrolnimi osebami je bila pri bolnikih z $\text{GFR} \geq 45$ do < 90 ml/min plazemska AUC zmerno povečana. Ker povečanja v tem obsegu niso klinično pomembna, pri teh bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u ≤ 9) odmerka sitagliptina ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u > 9) kliničnih izkušenj ni. Ker pa se sitagliptin primarno izloča skozi ledvice, ne pričakujemo, da bi huda okvara jeter vplivala na farmakokinetiko sitagliptina.

Starejši

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna. Glede na analizo populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov iz 1. in 2. faze starost ni imela kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina. Pri starejših bolnikih (65 do 80 let) so bile plazemske koncentracije sitagliptina približno za 19 % večje kot pri mlajših osebah.

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih študij s sitagliptinom niso izvedli.

Druge značilnosti pri bolnikih

Na osnovi spola, rase ali indeksa telesne mase (ITM) odmerka ni treba prilagajati. Na osnovi sestavljene analize farmakokinetičnih podatkov iz 1. faze in analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov iz 1. in 2. faze te značilnosti nimajo kliničnega pomena za farmakokinetiko sitagliptina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ertugliflozin

Splošna toksičnost

Študije toksičnosti ponavljajočih se peroralnih odmerkov so izvedli pri miših (do 13 tednov), podganah (do 26 tednov) in psih (do 39 tednov). Znake toksičnosti, ki so bili ocenjeni kot neželeni, so na splošno opazili pri izpostavljenostih, večjih ali enakih 77-kratniku izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – *maximum recommended human dose*) 15 mg/dan. Večina toksičnih učinkov se je skladala s farmakologijo, povezano z izgubljanjem glukoze v urinu, in je vključevala: zmanjšanje telesne mase in telesnega maščevja, večje uživanje hrane, diarejo, dehidracijo, znižanje glukoze v serumu in zvišanje drugih serumskih parametrov, ki odražajo večjo presnovo beljakovin, glukoneogenezo in neravnovesje elektrolitov ter spremembe v zvezi z urinom, kot so poliurija, glikozurija in calciurija. Z glikozurijo in/ali calciurijo povezane mikroskopske spremembe so opažali le pri glodalcih in so vključevale dilatacijo ledvičnih tubulov, hipertrofijo glomerulozne cone v nadledvičnih žlezah (podgane) in porast trabekularne kostnine (podgane). Pri psih med izpostavljenostjo, ki je bila 379-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu (AUC) pri človeku ob MRHD 15 mg/dan, razen bruhanja niso ugotovili neželenih toksičnih učinkov.

Kancerogenost

V 2-letni študiji kancerogenosti na miših so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 5, 15 in 40 mg/kg/dan. V odmerkih do 40 mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 41-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan) niso ugotovili z ertugliflozinom povezanih neoplastičnih učinkov. V 2-letni študiji kancerogenosti na podganah so živalim ertugliflozin dajali po peroralni sondi v odmerkih 1,5, 5 in 15 mg/kg/dan. Med neoplastičnimi učinki, povezanimi z ertugliflozinom, je bila večja pojavnost benignih feokromocitomov nadledvične sredice pri podganjih samcih ob odmerku 15 mg/kg/dan. Ta izsledek so pripisali malabsorpciji

ogljikovih hidratov, ki je spremenila homeostazo kalcija, in ni veljal za pomembnega, kar zadeva tveganje za človeka. Raven brez opaženega učinka (NOEL – *no-observed-effect level*) za novotvorbe je bila 5 mg/kg/dan (to je približno 16-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan).

Mutagenost

Ertugliflozin ni bil v preizkusu mikrobne reverzne mutacije, citogenetskem preizkusu (človeški limfociti) *in vitro* in mikrojedrnem preizkusu *in vivo* niti mutagen niti klastogen, in sicer ne s presnovno aktivacijo in ne brez nje.

Reproduktivna toksičnost

V študiji plodnosti in razvoja zarodka pri podganah so podganji samci in samice prejeli ertugliflozin v odmerkih 5, 25 in 250 mg/kg/dan. Pri odmerku 250 mg/kg/dan niso opazili vplivov na plodnost (gre za približno 386-kratnik izpostavljenosti nevezanemu zdravilu pri človeku ob MRHD 15 mg/dan na podlagi primerjave AUC). Ertugliflozin ni neugodno vplival na razvoj pri podganah in kuncih pri maternalni izpostavljenosti, ki je na podlagi AUC ustrezala 239-kratni (podgane) in 1.069-kratni (kunci) izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri maternalnih toksičnih odmerkih pri podganah (250 mg/kg/dan) so pri maternalni izpostavljenosti, ki je bila 510-kratnik izpostavljenosti med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan, opazili manjšo viabilnost plodov in večjo pojavnost visceralnih malformacij.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so ugotovili zmanjšano postnatalno rast in razvoj pri podganah, ki so dobivale ertugliflozin od 6. dne gestacije do 21. dne dojenja v odmerku \geq 100 mg/kg/dan (ocenjeni 239-kratnik izpostavljenosti pri človeku med uporabo največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan na podlagi AUC). Spolno dozorevanje je bilo pri obeh spolih upočasnjeno pri odmerku 250 mg/kg/dan (ocenjeni 620-kratnik ob MRHD 15 mg/dan na podlagi AUC).

V primeru uporabe ertugliflozina pri podganjih mladičih od 21. do 90. postnatalnega dne (to obdobje razvoja ledvic ustreza poznemu drugemu in tretjemu mesecu nosečnosti pri človeku) so ugotovili večjo maso ledvic, razširitev ledvičnega meha in tubulov in mineralizacijo ledvičnih tubulov pri izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC 13-kratnik največjega kliničnega odmerka 15 mg/dan. Pri izpostavljenosti, ki je bila na podlagi AUC 817-kratnik tiste ob MRHD 15 mg/dan, so opazili vplive na kosti (krajša dolžina stegenice, povečana trabekularna kost stegenice) in zapozneno puberteto. Vplivi na ledvice in kosti po 1-mesečnem obdobju okrevanja niso povsem izginili.

Sitagliptin

Pri glodalcih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili škodljive učinke na ledvice in jetra, izpostavljenost brez škodljivih učinkov pa je bila 19-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri podganah so v 14-tedenski študiji pri izpostavljenosti, ki je bila 67-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili nepravilnosti zob sekalcev; izpostavljenost brez škodljivega učinka je bila 58-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi. Pomen teh ugotovitev za človeka ni znan. Pri psih so pri izpostavljenosti, ki je bila približno 23-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi, opazili z zdravljenjem povezane prehodne fizične znake, med katerimi so nekateri kazali na škodljive učinke na živčevje, npr. dihanje z odprtimi usti, slinjenje, bruhanje bele spenjene vsebine, ataksija, tresenje, zmanjšana aktivnost in/ali zgrbljena drža. Poleg tega so pri odmerkih, ki so povzročili približno 23-krat večjo sistemsko izpostavljenost od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, s histološko preiskavo ugotovili zelo blago do blago degeneracijo skeletnih mišic. Pri tem je bila izpostavljenost brez škodljivega učinka 6-krat večja od izpostavljenosti pri klinični uporabi.

V predkliničnih študijah ni bilo dokazano, da bi sitagliptin deloval genotoksično. Pri miših sitagliptin ni deloval kancerogeno. Pri podganah so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila 58-krat večja od izpostavljenosti človeka pri klinični uporabi, opazili večjo pojavnost jetrnih adenomov in karcinomov. Ker je bila pri podganah dokazana povezava med hepatotoksičnostjo in indukcijo jetrnih neoplazij, je bila pojavnost jetrnih tumorjev pri podganah najverjetneje povečana zaradi kronične hepatotoksičnosti pri tem velikem odmerku. Zaradi visoke meje varnosti (19-kratna izpostavljenost brez škodljivega učinka) teh neoplastičnih sprememb nimamo za pomembne pri klinični uporabi pri človeku.

Pri samcih in samicah podgan, ki so sitagliptin prejeli pred in med obdobjem parjenja, niso opazili neželenih učinkov na plodnost.

Študije, izvedene s sitagliptinom na podganah, niso pokazale neželenih vplivov na pre-/post-natalni razvoj.

Pri študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri mladičih podgan pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku, opazili rahlo večjo z zdravilom povezano pojavnost malformacij plodovih reber (izostala, hipoplastična in valovita rebra). Pri kuncih je bila toksičnost za mater opažena pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 29-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Zaradi visoke meje varnosti te ugotovitve ne kažejo na relevantno tveganje za sposobnost razmnoževanja pri ljudeh. Pri doječih podganah se je sitagliptin v znatnih količinah izločal v mleko (razmerje mleko/plazma 4:1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni)
premreženi natrijev karmelozat
natrijev stearilfumarat (E487)
magnezijev stearat (E470b)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Alu/PVC/PA/Alu pretisni omoti

Pakiranja po 14, 28, 30, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih oмотih.

Pakiranja po 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete

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 filmsko obložene tablete

EU/1/18/1266/007
EU/1/18/1266/008
EU/1/18/1266/009
EU/1/18/1266/010
EU/1/18/1266/011
EU/1/18/1266/012
EU/1/18/1266/014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. marec 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZDRAVILO STEGLUJAN 5 mg/100 mg****1. IME ZDRAVILA**

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 5 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-piroglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1266/001 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/002 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/003 (30 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/004 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1266/005 (84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/006 (90 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/013 (98 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

steglujan 5 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO STEGLUJAN 5 mg/100 mg

1. IME ZDRAVILA

Steglujan 5 mg/100 mg tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA ZDRAVILO STEGLUJAN 15 mg/100 mg****1. IME ZDRAVILA**

Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 15 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-pirolglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
84 filmsko obloženih tablet
90 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1266/007 (14 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/008 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/009 (30 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/010 (30 x 1 filmsko obložena tableta)
EU/1/18/1266/011 (84 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/012 (90 filmsko obloženih tablet)
EU/1/18/1266/014 (98 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

steglujan 15 mg/100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA ZDRAVILO STEGLUJAN 15 mg/100 mg

1. IME ZDRAVILA

Steglujan 15 mg/100 mg tablete
ertugliflozin/sitagliptin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete **Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete** ertugliflozin/sitagliptin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Steglujan in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Steglujan
3. Kako jemati zdravilo Steglujan
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Steglujan
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Steglujan in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Steglujan

Zdravilo Steglujan vsebuje dve različni učinkovini, ertugliflozin in sitagliptin.

- Ertugliflozin spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2).
- Sitagliptin spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci DPP-4 (dipeptidil-peptidaze 4).

Za kaj uporabljamo zdravilo Steglujan

- Zdravilo Steglujan znižuje vrednosti krvnega sladkorja pri odraslih bolnikih (starih 18 let ali več) s sladkorno boleznijo tipa 2.
- Zdravilo Steglujan se lahko uporablja namesto jemanja ertugliflozina in sitagliptina v ločenih tabletah.
- Zdravilo Steglujan se lahko uporablja samostojno ali skupaj s kakšnimi drugimi zdravili za zniževanje krvnega sladkorja.
- Med jemanjem zdravila Steglujan se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Kako deluje zdravilo Steglujan

- Ertugliflozin deluje tako, da zavira beljakovino SGLT2 v ledvicah. To povzroči izločanje krvnega sladkorja v urinu.
- Sitagliptin pomaga povečati količino insulina, ki nastane po obroku. Prav tako zmanjša količino sladkorja, ki nastane v telesu.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2?

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezensko stanje, pri katerem v telesu ne nastaja dovolj insulina ali pa insulin, ki v telesu nastane, ne deluje tako dobro, kot bi moral. V telesu lahko preveč sladkorja tudi nastaja. V tem primeru se sladkor (glukoza) kopiči v krvi. To lahko povzroči resne zdravstvene težave, kot so bolezen srca, bolezen ledvic, slepota in slab pretok krvi.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Steglujan

Ne jemljite zdravila Steglujan:

- če ste alergični na ertugliflozin ali sitagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Steglujan in med njegovim jemanjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z ledvicami.
- če imate ali ste v preteklosti imeli glivično okužbo nožnice ali penisa.
- če ste v preteklosti imeli resno bolezen srca ali možgansko kap.
- če imate ali ste v preteklosti imeli bolezen trebušne slinavke (kot je pankreatitis).
- če imate sladkorno bolezen tipa 1. Zdravila Steglujan se ne sme uporabljati za zdravljenje te bolezni.
- če jemljete druga zdravila za sladkorno bolezen: pri določenih zdravilih imate večjo verjetnost za pojav nizkega krvnega sladkorja.
- če obstaja tveganje za dehidracijo (če na primer jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina [diuretike] ali znižajo krvni tlak, ali če ste stari več kot 65 let). Povprašajte, kako lahko preprečite dehidracijo.
- če imate ali ste v preteklosti imeli žolčne kamne, odvisnost od alkohola ali zelo visoko koncentracijo trigliceridov (vrste maščob) v krvi. Ta zdravstvena stanja lahko povečajo možnost za pojav pankreatitisa (glejte poglavje 4).
- če se pojavi hitro hujšanje, občutek slabosti ali bruhanje, bolečina v trebuhu, prekomerna žeja, hitro in globoko dihanje, zmedenost, neobičajna zaspanost ali utrujenost, sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu; v teh primerih se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Ti simptomi so lahko znak "diabetične ketoacidoze" – motnje, ki se lahko pojavi pri sladkorni bolezni zaradi zvišane ravni "ketonskih teles" v urinu ali krvi, kar se pokaže na laboratorijskih preiskavah. Tveganje za razvoj diabetične ketoacidoze je lahko večje v primeru dolgotrajnejšega stradanja, prekomernega uživanja alkoholnih pijač, dehidracije, nenadnega zmanjšanja odmerka insulina ali večje potrebe po insulinu zaradi večje operacije ali resne bolezni.
- če ste imeli amputacijo na spodnji okončini.

Pomembno je, da si redno pregledujete stopala in upoštevate vse druge nasvete zdravstvenega osebja glede oskrbe stopal in ustrezne hidracije. Nemudoma obvestite zdravnika, če opazite kakršne koli rane ali obarvanje, oziroma če občutite občutljivost ali bolečino v stopalih. Nekatere študije nakazujejo, da je jemanje ertugliflozina morda prispevalo k povečanju števila primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov).

Pri bolnikih, ki so prejeli sitagliptin, so poročali o primerih vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa) (glejte poglavje 4).

Če se to zdravilo uporablja v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko pride do nizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije). Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugega zdravila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Glukoza v urinu

Zaradi načina delovanja zdravila Steglujan boste imeli med jemanjem tega zdravila pozitiven rezultat izvida za prisotnost sladkorja (glukoze) v urinu.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati tega zdravila. Ni znano, ali je to zdravilo varno in učinkovito, če se uporablja pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Steglujan

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravniku povejte zlasti:

- če jemljete zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretike).
- če jemljete druga zdravila, ki znižujejo sladkor v krvi, kot so insulin ali zdravila, ki povečajo sproščanje insulina iz trebušne slinavke.
- če jemljete digoksin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nepravilnega bitja srca in drugih težav s srcem). Med sočasnim jemanjem z zdravilom Steglujan vam bodo morda morali preveriti vrednosti digoksina v krvi.

Če kaj od navedenega velja za vas (ali če niste prepričani), povejte zdravniku.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali lahko zdravilo Steglujan škoduje nerojenemu otroku. Tega zdravila med nosečnostjo ne smete uporabljati.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Če jemljete zdravilo Steglujan, se z zdravnikom posvetujte o najboljšem načinu za hranjenje dojenčka. Če dojite ali nameravate dojiti, ne smete uporabljati tega zdravila.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so pri sitagliptinu poročali o pojavu omotice in zaspanosti, ki lahko vplivata na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med jemanjem zdravila Steglujan počutite omotični, ne upravljajte vozil in ne uporabljajte nobenega orodja ali strojev.

Jemanje tega zdravila v kombinaciji z insulinom ali zdravili, ki povečajo izločanje insulina iz trebušne slinavke, lahko povzroči preveliko znižanje krvnega sladkorja (hipoglikemijo), kar lahko povzroči simptome, kot so tresenje, potenje ali sprememba vida, ter lahko poslabša sposobnost upravljanja vozil in strojev.

3. Kako jemati zdravilo Steglujan

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

- Priporočeni odmerek zdravila Steglujan je ena tableta enkrat na dan.
- Odmerek zdravila Steglujan, ki ga boste jemali, bo odvisen od vašega stanja in količine ertugliflozina in sitagliptina, potrebne za uravnavanje vašega krvnega sladkorja.
- Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki je za vas primeren. Odmerka ne spreminjajte, če vam tega ni naročil zdravnik.

Jemanje tega zdravila

- Tableto pogoltnite; če imate težave s požiranjem, lahko tableto prelomite ali zdrobite.
- Vzemite eno tableto vsako jutro. Tableto poskusite vzeti ob istem času; to vam bo pomagalo, da je ne boste pozabili vzeti.
- Tableto lahko vzamete s hrano ali brez nje.
- Med jemanjem zdravila Steglujan se morate še naprej držati načrta prehrane in telesne aktivnosti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Steglujan, kot bi smeli

Če vzamete preveč zdravila Steglujan, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Steglujan

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in nadaljujte jemanje po svojem običajnem urniku.

Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh odmerkov isti dan), če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Steglujan

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če ga prenehate jemati, se lahko koncentracija krvnega sladkorja zviša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Steglujan in se takoj posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega koli od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- hudo in dolgotrajno bolečino v abdomnu (predelu trebuha), ki se lahko širi tudi v hrbet, s sočasno slabostjo in bruhanjem ali brez tega, saj lahko ti znaki kažejo na vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).
- resno alergijsko reakcijo (pogostnost je neznana), ki vključuje izpuščaj, koprivnico, mehurje na koži/luščenje kože in otekanje obraza, ustnic, jezika ter žrela, kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju. Zdravnik vam lahko predpiše zdravilo za zdravljenje alergijske reakcije ter drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

Če opazite katerega koli izmed zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov, prenehajte jemati to zdravilo in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico, če imate katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

Diabetična ketoacidoza (redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

Znaki diabetične ketoacidoze (glejte tudi poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi") so:

- zvišana raven "ketonskih teles" v urinu ali krvi,
- hitro izgubljanje telesne mase,
- občutek slabosti ali bruhanje,
- bolečina v trebuhu,
- prekomerna žeja,
- hitro in globoko dihanje,
- zmedenost,
- neobičajna zaspanost ali utrujenost,
- sladek zadah, sladek ali kovinski okus v ustih ali spremenjen vonj urina ali potu.

To se lahko pojavi ne glede na koncentracijo glukoze v krvi. Zdravnik bo morda odločil, da z zdravljenjem z zdravilom Steglujan začasno ali trajno prenehate.

Če opazite katerega koli izmed zgoraj naštetih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico.

Čim prej se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Dehidracija (prevelika izguba vode iz telesa; pogosta, pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

Simptomi dehidracije vključujejo:

- suha usta,
- občutek omotičnosti, vrtoglavice ali šibkosti, zlasti ob vstajanju,
- omedlevico.

Verjetnost za dehidracijo je večja:

- če imate težave z ledvicami,
- če jemljete tablete, ki povečajo nastajanje urina (diuretike) ali znižajo krvni tlak,
- če ste stari 65 let ali več.

Nizek krvni sladkor (hipoglikemija; pogosta)

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj morate narediti, če se pojavi kateri od spodaj naštetih simptomov ali znakov. Zdravnik vam lahko zmanjša odmerek insulina ali drugih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.

Znaki in simptomi nizkega krvnega sladkorja lahko vključujejo:

- glavobol,
- zaspanost,
- razdražljivost,
- lakoto,
- omotico,
- zmedenost,
- potenje,
- občutek živčnosti,
- šibkost,
- hitro bitje srca.

Če opazite katerega koli od zgoraj naštetih neželenih učinkov, se čim prej posvetujte z zdravnikom.

Drugi neželeni učinki vključujejo:

Zelo pogosti

- glivična okužba nožnice,
- nizek krvni sladkor.

Pogosti

- glivične okužbe penisa,
- spremembe uriniranja, vključno z nujno potrebo po pogostejšem uriniranju, večjo količino urina ali uriniranjem ponoči,
- žeja,
- srbenje nožnice,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji sečnine v krvi,
- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe v koncentraciji celokupnega in slabega holesterola (ki ga imenujemo LDL-holesterol – vrsta maščobe v krvi),
- preskave krvi lahko pokažejo spremembe v številu rdečih krvnih celic v krvi (imenovanih hemoglobin),

- zaprtje,
- napenjanje,
- otekanje dlani ali nog,
- gripa,
- glavobol,
- okužba zgornjih dihal,
- zamašen nos ali izcedek iz nosu in vnetje grla,
- osteoartritis,
- bolečine v rokah ali nogah,
- siljenje na bruhanje/bruhanje.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- preiskave krvi lahko pokažejo spremembe, povezane z delovanjem ledvic (na primer pri "kreatininu"),
- boleče uriniranje,
- bolečine v trebuhu,
- driska,
- zaspanost,
- suha usta,
- omotica,
- srbečica.

Redki

- zmanjšano število krvnih ploščic

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- težave z ledvicami (včasih je potrebna dializa),
- bolečine v sklepih,
- bolečine v mišicah,
- bolečine v hrbtu,
- intersticijska pljučna bolezen,
- bulozni pemfigoid (tip kožnega mehurja).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Steglujan

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za to zdravilo ni posebnih pogojev shranjevanja.

Ne uporabljajte tega zdravila v primeru poškodovane ovojnine ali znakov, ki kažejo, da je bilo pakiranje odprto.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Steglujan

- Učinkovini sta ertugliflozin in sitagliptin.
 - Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Steglujan 5 mg/100 mg vsebuje 5 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-piroglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).
 - Ena filmsko obložena tableta (tableta) zdravila Steglujan 15 mg/100 mg vsebuje 15 mg ertugliflozina (v obliki ertugliflozin L-piroglutaminske kisline) in 100 mg sitagliptina (v obliki sitagliptinijevega fosfata monohidrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460), kalcijev hidrogenfosfat (brezvodni), premreženi natrijev karmelozat, natrijev stearilfumarat (E487), magnezijev stearat (E470b)
 - Filmska obloga: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172), karnauba vosek (E903)

Izgled zdravila Steglujan in vsebina pakiranja

- Zdravilo Steglujan 5 mg/100 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bež barve in mandeljnaste oblike, velikosti 12,0 x 7,4 mm, z oznako "554" na eni strani in brez oznake na drugi strani.
- Zdravilo Steglujan 15 mg/100 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rjave barve in mandeljnaste oblike, velikosti 12,0 x 7,4 mm, z oznako "555" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Tablete zdravila Steglujan so na voljo v Alu/PVC/PA/Alu pretisnih omotih. Velikosti pakiranj so po 14, 28, 30, 84, 90 in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih in 30 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ertugliflozin/sitagliptin je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Vmesni rezultati potekajočega kliničnega preskušanja ertugliflozina, dodanega k standardni oskrbi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno vaskularno boleznijo v anamnezi, kažejo pri bolnikih, zdravljenih z ertugliflozinom, približno 1,2 - 1,6-krat večje tveganje za amputacijo na spodnjih okončinah. Večje tveganje za amputacije pri ertugliflozinu podpirajo tudi obsežni združeni podatki o varnosti. Trenutni podatki v SmPC "v dolgotrajnih kliničnih študijah z drugim zaviralcem SGLT2 so opazili večje število primerov amputacij na spodnjih okončinah (predvsem prstov)" niso ustrezni. Zato ni sprejemljivo čakati do predložitve končnih rezultatov študije MK-8835-004/B1521021 leta 2020. V poglavju 4.4 je zato treba posodobiti informacije o amputacijah na spodnjih okončinah, prav tako je treba skladno z SmPC-jem posodobiti navodilo za uporabo.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ertugliflozin/sitagliptin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) ertugliflozin/sitagliptin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.